

Université de Genève - Faculté de Médecine

LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

Directeur : PROF. DR B. WIKI

Recherches Expérimentales

SUR

l'Accoutumance du Lapin à la Morphine

et à quelques-uns de ses dérivés

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE, POUR OBTENIR LE GRADE
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL TOURNIER
DE GENÈVE

MÉDECIN DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE



GENÈVE

IMPRIMERIE BERNET & MAYOR

1928

Thèse No 1260.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Université de Genève - Faculté de Médecine

LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

Directeur : PROF. DR B. WIKI

Recherches Expérimentales

SUR

l'Accoutumance du Lapin à la Morphine

et à quelques-uns de ses dérivés

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE, POUR OBTENIR LE GRADE
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL TOURNIER

DE GENÈVE

MÉDECIN DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE



GENÈVE

IMPRIMERIE BERNET & MAYOR

1928

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Monsieur le Professeur B. Wiki, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

GENÈVE, le 22 mai 1928.

LE DOYEN :

Dr M. Roch.

Je tiens, au début de ce travail, à présenter à Monsieur le Professeur Dr B. Wiki, l'expression de ma vive gratitude. Il m'a autorisé à utiliser dans cette thèse les résultats de ses patientes recherches. Il m'a orienté dans le sujet si complexe qu'il avait proposé à mon étude. Avec une infatigable bienveillance, il a cherché à m'enseigner, au laboratoire, comme pour la clinique, une méthode scientifique modeste et honnête. Il a su, enfin, par sa cordialité s'assurer le respectueux et fidèle attachement de son élève.

Que Monsieur le Professeur Dr. Humbert, dans le service duquel je travaille actuellement, veuille bien trouver également ici le témoignage de ma reconnaissance.

I. INTRODUCTION

Il est vraiment étonnant qu'on ne soit pas parvenu jusqu'à présent à nous donner une explication satisfaisante des phénomènes d'accoutumance ! L'accoutumance aux poisons est pourtant un phénomène banal que chacun peut observer quotidiennement : Tel supporte sans ivresse d'imposantes quantités d'alcool, auquel son premier verre de vin a tourné la tête ; tel a eu des nausées à sa première cigarette, et fume aujourd'hui sans discontinuer. Ces faits sont bien connus depuis l'Antiquité déjà. Rappelons simplement la mémoire du méfiant et ingénieux roi Mithridate. Et Galien notait soigneusement, en parlant d'une femme qui supportait de fortes doses du grand poison antique, la cigüe : « Ἐξ ἀρχῆς μὲν γὰρ ἐνικίθηι τὸ βραχὺ δι' αὐτὴν τὴν ὀλιγότητα, τῇ δὲ ἐθισμῷ σύμψυτον ἐγένετο. » (49) (le poison pris au début en petite quantité était supporté, justement à cause de sa petitesse, et devint, par l'accoutumance un élément naturel de l'organisme.)

Les phénomènes d'accoutumance ne sont pas non plus limités à quelques rares poisons. Outre l'alcool, le tabac, et la cigüe que nous venons de citer, on pourrait en dresser une liste importante. Fränkel (47) rappelle que l'accoutumance au haschisch est connue des Arabes depuis fort longtemps, et raconte qu'au cours d'une épidémie de choléra aux Indes, les Européens étaient fort soulagés par le haschisch, tandis que cette drogue demeurait sans effet sur les Indiens qui y étaient accoutumés. L'accoutumance des buveurs d'éther est bien connue (65). On a pu observer de l'accoutumance au venin de serpent (46) (48) (23), et les « mangeurs d'arsenic » de Styrie ont fait couler beaucoup d'encre (61), qui auraient supporté jusqu'à 50 centigr. d'acide arsénieux par jour (122). Citons encore l'accoutumance à la caféïne, à la cocaïne (58), à l'aconitine (25), etc.

Mais c'est surtout à l'opium, à la morphine, et à quelques-uns de ses dérivés que l'homme s'accoutume au plus haut degré : Le morphinomane atteint facilement la dose quotidienne de 3 à 4 grammes (122) et l'héroïnomane celle de 2 gr. 80 (29).

Le phénomène n'est d'ailleurs pas propre à l'homme, et nous sommes d'autant plus étonnés de notre ignorance à son sujet qu'il a pu être largement

réalisé et étudié expérimentalement. Sans doute, si l'on songe à l'abondance de travaux qu'a suscitée la question de l'immunisation aux toxines, celle de l'accoutumance aux poisons apparaît comme un parent pauvre ; un grand nombre de tentatives d'accoutumance expérimentale ont été faites cependant, et beaucoup avec un plein succès. Les animaux les plus divers y ont répondu, depuis les protozoaires et les bactéries (65), les grenouilles (62), les escargots (25), poules (63), pigeons (27), chèvres (100), porcs, souris (68), rats (114) (76), cobayes (19), lapins (54), chats (53) et chiens (18) etc. C'est surtout la morphine et ses dérivés qui ont été ainsi l'objet d'accoutumance expérimentale, mais Fränkel a accoutumé le chien au haschisch (47), von Anrep l'a accoutumé à l'atropine, Cloetta à l'arsenic (28) etc, et souvent l'accoutumance apparaît très rapidement, tels les rats de Rübsamen (114) en 10 à 15 jours.

Ainsi donc l'accoutumance aux poisons est un phénomène commun, observé depuis longtemps, consciencieusement expérimenté par de nombreux auteurs, et l'on peut être surpris de l'obscurité qui règne encore à son sujet. C'est que l'expérimentation n'a pas toujours paru conduire à des résultats concordants : Ainsi si Ehrlich (39) a pu accoutumer la souris à la cocaïne, von Anrep ne l'a pas obtenue chez le lapin (7), Grode (57) l'a tentée en vain sur divers animaux de laboratoire, même le chien et a observé au contraire une sensibilisation, ainsi qu'Aducco (1). L'accoutumance au neuronal a été réalisée par Becker (9) et Wendelstadt (135), tandis que Dreyfus (35), Gerlach (50) et Allendorf (5) n'ont pu l'obtenir. De même, Pisurski (106) et Lilienfeld (94) ont échoué avec le véronal, tandis que Mörchen (99) et Berent (10) l'ont réussie. Citons encore l'atropine, à laquelle Stark (122) a accoutumé le lapin, contrairement à Sabbatini qui n'y est point parvenu (65). On pourrait donner encore de nombreux exemples de ces contradictions expérimentales à propos de l'arsenic, de la morphine, etc.

Il y a à ces difficultés plusieurs causes, qu'il peut être intéressant d'analyser. Tout d'abord, l'expérimentation en matière d'accoutumance est un travail de longue haleine : Certains auteurs ont eu la patience de faire des injections quotidiennes pendant plus d'une année (27) (64) et plus de deux ans (28). Ensuite cette expérimentation est très délicate, parce que si l'on cherche l'accoutumance à des doses mortelles on est vite conduit à injecter de trop fortes doses, de sorte que les animaux meurent avant d'être accoutumés (65) et qu'on s'écarte beaucoup des conditions cliniques. Si, au contraire, on emploie de faibles doses, leur effet est limité à des symptômes peu précis dont l'appréciation est difficile à exprimer scientifiquement, et dépend pour une part des impressions de l'observateur.

Hausmann fait aussi remarquer que, même avec de la patience, l'expérimentation ne porte que sur quelques mois ou années, tandis que l'accoutu-

mance humaine porte souvent sur des décades (65). Il n'est cependant pas légitime de comparer ainsi la durée de l'accoutumance expérimentale et clinique sans tenir compte du fait que la plupart des animaux utilisés, le lapin par exemple, ont une vie beaucoup plus courte que l'homme. Ajoutons qu'il s'agit généralement de poisons complexes, dont l'action est très diverse suivant les animaux sur lesquels on expérimente : ainsi la Dicodide agit tout différemment chez le chien, le chat ou le lapin (54), la morphine provoque chez le chien des vomissements, de la diarrhée, puis la narcose, tandis que les chevaux, les bœufs, les chats ou les souris sont excités, font du délire hallucinatoire et professionnel (98) et que le lapin fait d'emblée de la dépression (71) (75). Si l'action de ces poisons est diverse, suivant les animaux, l'accoutumance l'est plus encore. Ainsi le chien s'accoutume bien à la morphine, tandis que le lapin s'y accoutume difficilement ou même pas du tout (53). Si l'on a souvent obtenu l'accoutumance à la morphine chez les animaux, on n'a jamais pu obtenir d'accoutumance à la strychnine (65) (51) (110). Seul Rummo croit l'avoir obtenue (115), mais ses résultats sont douteux. Nous reviendrons plus en détail sur ces particularités de l'accoutumance. Ces quelques exemples suffisent pour comprendre à quels perpétuels quiproquo donne lieu la discussion entre les auteurs qui n'emploient pas les mêmes drogues, ni les mêmes animaux. Leurs expériences ne sont donc pas toujours comparables. Mentionnons encore à ce propos la grande diversité de résistance naturelle des différents animaux à un même poison :

Lucrèce notait déjà :

Ut quod aliis cibus est aliis fuit acre venenum.

(Ce qui est nourriture pour les uns serait poison violent pour les autres).

Et ailleurs :

Praeterea nobis veratrum est acre venenum

At capris adipes et colurnicibus auget.

(En outre l'ellébore est pour nous un poison violent ; elle engraisse par contre les chèvres et les caillies (95).)

Enfin la diversité n'oppose pas seulement les espèces, mais encore les individus. Brouardel (19) en avait été frappé dans son étude de l'arsenicisme, et Hausmann (65) insiste à son tour sur ces idiosyncrasies individuelles qui viennent fausser les résultats de bien des expériences. En effet, la meilleure preuve d'accoutumance que l'on puisse donner, c'est de faire supporter à un animal une dose telle d'un poison qu'il en mourût à coup sûr s'il n'avait encore jamais reçu ce poison. On conçoit dès lors qu'il importe de déterminer avec rigueur cette dose « certainement mortelle », et que les variations individuelles de sensibilité peuvent compromettre toute la démonstration.

C'est ainsi que Morgenroth (100) conteste les conclusions de Hirschlaf (71) en montrant que la dose mortelle de morphine chez la souris admise par cet auteur était trop faible. Hirschlaf lui-même, d'ailleurs, recherchant la dose mortelle de morphine chez le lapin, montrait que chez cet animal tout particulièrement, les variations individuelles de sensibilité rendent cette détermination extrêmement délicate. Il peut être intéressant de noter à ce propos que c'est principalement chez les animaux qui présentent naturellement une grande résistance à un poison que la marge des variations individuelles est grande.

Mayor (98) a mis en évidence un facteur très important de ces différences individuelles de sensibilité : Alors que la plupart de ses lapins mouraient de convulsions avec une dose de 65 mgr. de codeïne, quelques-uns résistaient à cette phase convulsive, et il fallait alors élever la dose de codeïne jusqu'à 287 mgr. pour entraîner la mort ! On voit que ces différences ne sont point négligeables, qu'elles peuvent varier du simple au quadruple et plus suivant la phase de l'intoxication dans laquelle l'animal succombe. On ne saurait donc être trop prudent, ni multiplier trop les expériences avant de prétendre avoir obtenu une accoutumance expérimentale et fait supporter par un animal une dose « certainement mortelle ».

Ces expériences de Mayor nous rappellent enfin la prudence avec laquelle il faut comparer les résultats de l'expérimentation avec ceux de la clinique, car l'homme et l'animal ne meurent pas toujours dans la même phase d'une même intoxication. Si la cause de la mort n'est pas la même chez l'un et chez l'autre, comment l'accoutumance pourrait-elle être rigoureusement homologue ?

Mais à toutes ces causes de difficulté dans l'expérimentation que nous venons de rappeler, viennent s'en ajouter d'autres, qui ne tiennent plus à la nature de l'organisme étudié, mais à l'expérience elle-même, à l'insuffisance de nos méthodes d'analyse. Un grand nombre d'auteurs, pour sonder le mystère de l'accoutumance, ont dosé dans le sang, dans les organes ou les émonctoires, le poison administré à des animaux accoutumés ou non accoutumés. Ils cherchaient ainsi à déterminer l'élimination, la fixation ou la destruction plus ou moins rapide du poison. Ces travaux sont la base de la plupart des théories qui nous sont proposées. Or un coup d'œil général sur ces études donne l'impression que la base chimique sur laquelle elles sont fondées est bien insuffisante à nous donner une certitude : Les poisons étudiés sont, en effet, sauf quelques exceptions comme l'arsenic, des alcaloïdes dont le dosage, déjà difficile en solution pure est très délicat dans un liquide physiologique ou dans un extrait d'organe (66). Qu'on juge de la difficulté de ces dosages : Cloetta (27) mettait 14 jours à une seule analyse ! Et encore sa technique a-t-elle été critiquée par d'autres auteurs ! C'est là la cause, selon Valenti (130) de l'in-

vraisemblable contradiction des résultats des divers auteurs. Les pharmacologues ne sont pas toujours nécessairement d'excellents chimistes, et c'est avec raison que Tauber (128) cite avec ironie les auteurs qui ont cru reconnaître dans les tissus de la morphine cristallisée, tout en concédant que ces cristaux n'avaient rien de spécifique. L'exemple le plus typique de ces contradictions entre les auteurs nous est donné par les dosages de la morphine dans l'urine, comme nous le montrerons plus loin, et il semble que les résultats obtenus dépendent davantage de la méthode d'analyse choisie que de la morphine réellement dosée ! Lassaigue (86) en a donné la première technique, puis Tauber (128) en a imaginé une autre que Faust (45) a suivie également, mais que Valenti (150) et Zahn (138) ont trouvée infidèle. Cloëtta (27) est du même avis, et emploie une nouvelle technique (26) que Kanzmann (100) à son tour déclare inutilisable. Quant à la méthode de ce dernier auteur, Burkart l'a employée avec succès (21), mais lui-même deux ans plus tard (22) reconnaît qu'elle ne saurait donner de résultat digne de foi. Nous ne voulons pas entrer dans le détail de ces discussions techniques sur le dosage des alcaloïdes, puisque ce n'est pas là le terrain de nos propres recherches. Mais il importait de les rappeler ici parce qu'elles jettent un doute sur toutes les données expérimentales sur lesquelles on a voulu élever des théories de l'accoutumance et dont on peut donner encore cet exemple : Alors que Tauber (128) retrouve dans les matières du chien non accoutumé les 41 % de la morphine injectée, Faust (45) en retrouve jusqu'à près de 80 %, tandis que Neumann (102) et Valenti (130) n'en retrouvent pas plus de 2 % !

Nous espérons avoir fait comprendre ainsi pourquoi la question de l'accoutumance aux médicaments bien que connue depuis si longtemps, bien que si banale, et malgré les nombreuses études expérimentales qu'elle a provoquées, demeure encore inexplicable à nos yeux. A ces considérations viennent s'ajouter celles de Lewin (93) plus philosophiques, et plus mélancoliques encore : Pour cet auteur, le problème de l'accoutumance revient en dernière analyse à savoir pourquoi un poison reste sans action sur une cellule, et cela, nous ne le saurons jamais, parce que nous ne savons pas non plus pourquoi ce poison, dans d'autres circonstances a une action déterminée sur cette cellule. Et il ajoute : « Le mystère de la formation d'une cellule nerveuse n'est pas plus grand que celui de l'abolition de ses fonctions sous l'influence de la morphine (91). » Certes, nous touchons ici aux limites des connaissances humaines, mais aussi n'est-ce point là l'objet de la science, et il nous semble que le découragement de Lewin procède d'un trop grand espoir dans les possibilités scientifiques. On pourrait, nous semble-t-il, et quoi qu'en dise Japhé (72) être mieux orienté sur l'accoutumance aux alcaloïdes. Sans vouloir percer le mystère de l'action ou de l'inactivité d'un médicament sur une cellule, on pourrait

au moins reculer le problème jusqu'à cette limite et comprendre le mécanisme de l'accoutumance.

Toutes les théories qui ont été émises jusqu'ici apparaissent donc trop hâtives, et basées sur des faits expérimentaux incertains. Il nous semble qu'il faut savoir prendre patience, et accumuler longtemps encore des protocoles expérimentaux, en choisissant les méthodes qui prêtent le moins à des erreurs inhérentes à la technique, jusqu'à ce que ces travaux modestes mais consciencieux forment un jour un faisceau suffisant pour permettre une synthèse théorique de la question.

Tel est le but que s'est proposé mon maître, M. le Professeur Wiki en entreprenant en 1923 une série d'expériences sur l'accoutumance du lapin à la morphine et à ses dérivés, expériences que j'ai eu le privilège de poursuivre sous sa direction les années suivantes.

Nous nous proposons de rendre compte ici de ces expériences et des faits qu'elles nous ont permis de mettre en évidence. Nous allons auparavant, afin de bien situer nos propres travaux, faire une rapide étude des principaux caractères de l'accoutumance, des principales théories qui ont été proposées pour l'expliquer, et des principales expériences faites par d'autres auteurs au sujet de l'accoutumance des animaux à la morphine et à ses dérivés en particulier.

II. DE L'ACCOUSTOMANCE

L'étude de l'accoutumance n'a pas seulement un intérêt scientifique. Il est évident que si nous connaissions le mécanisme de l'accoutumance, nous connaîtrions par là même aussi mieux celui des intoxications aiguës et chroniques, et saurions mieux en combattre les effets. Les toxicomanes sont innombrables aujourd'hui, et leur traitement serait certainement moins hésitant. Mais la ne se limiterait pas, croyons-nous, la portée pratique d'une solution du problème de l'accoutumance. Notre thérapeutique expérimentable est construite sur un axiome : celui des propriétés intrinsèques des médicaments. Elle voue tous ses efforts à mettre en lumière ces propriétés de chaque médicament. Elle les administre pour cela à un animal dont le choix lui est dicté par la commodité des expériences, et elle suppose que l'action médicamenteuse ainsi constatée est un attribut permanent de ce médicament, quel que soit l'organisme auquel on l'applique. On a souvent signalé le danger de cette conception, Mayor (98) en particulier. C'est par cette méthode que Schröder (118) avait conclu de ses expériences que la codeïne n'avait pas place dans la pharmacopée ! Si nous l'appliquons au problème de l'accoutumance, nous devrions conclure que l'accoutumance à la cocaïne, si évidente chez l'homme, n'existe pas, puisqu'on n'est pas parvenu à la réaliser expérimentalement sur les animaux de laboratoire (57). Au contraire l'étude de l'accoutumance, et celle qui lui est si étroitement liée de la résistance naturelle de certains animaux à certains poisons met en lumière l'importance si souvent oubliée du terrain sur lequel agit un médicament, de l'organisme qui le reçoit (121). La morphine n'a pas une « vertu dormitive » comme disait Molière, puisqu'elle ne fait pas dormir un chat, mais l'homme, ou plus exactement, la plupart des hommes ont la « vertu de dormir sous l'influence de la morphine » ; c'est peut-être dire la même chose, mais c'est au moins se placer à un autre point de vue. Sans vouloir opposer irréductiblement ces deux conceptions, nous pouvons constater que la seconde a jusqu'ici été moins explorée que la première et espérer qu'elle peut apporter des lumières nouvelles à la thérapeutique. On peut justifier cet espoir par analogie : dans un domaine proche parent de celui de l'accoutumance, celui de l'immunisation aux toxines, la thérapeutique s'est nettement placée au point de vue de l'import-

tance du terrain. Elle a su choisir les animaux, non pour les commodités de l'expérience, mais pour leur capacité de s'immuniser contre une toxine donnée. On sait combien ces travaux ont été féconds, non seulement du point de vue thérapeutique, mais encore de celui de nos conceptions générales de pathogénie. Nul doute qu'une étude approfondie de l'accoutumance ne nous conduise aussi à des conclusions insoupçonnées. Entre différents médicaments considérés jusqu'ici comme bien éloignés les uns des autres, à cause de la diversité de leur nature chimique ou de leur action pharmacodynamique, il doit nécessairement exister un certain lien, puisque, à l'exclusion de tous les autres, ils entraînent semblablement dans un même organisme une accoutumance. S'il est prématuré de rechercher ce lien, il est légitime de bien marquer ici cet objectif lointain de nos travaux.

Après avoir ainsi évoqué l'intérêt que nous paraît mériter la question de l'accoutumance, nous allons en étudier les principaux caractères.

Définition.

« L'accoutumance, disait Montaigne, est une seconde nature » (121). Le mot est, en effet, étymologiquement synonyme d'habitude, et on peut dire que toute habitude entraîne une accoutumance par les modifications de toutes espèces qu'elle apporte au comportement de l'individu qui la contracte. En thérapeutique on envisage sous ce nom une modification toute particulière de ce comportement : on dit d'un organisme qu'il s'accoutume à un poison quand il devient progressivement moins sensible à ce poison à mesure qu'on le lui administre à intervalle rapproché. L'accoutumance dans ce sens est une notion relative, un devenir et non un état ; on dit qu'un individu est accoutumé à une certaine dose d'un poison déterminé. Une telle conception se prête mal aux discussions, aussi plusieurs auteurs ont-ils cherché à la rendre plus précise, plus absolue. Pour Japhé l'accoutumance est le fait qu'il faut pour obtenir un même effet, donner des doses plus fortes d'une drogue (72). D'autres considèrent que l'accoutumance consiste à faire supporter à l'animal une dose mortelle de poison. Il est évident que c'est là un fait qui peut constituer un critère pratique d'accoutumance, mais ne saurait en être une définition, parce que les phénomènes d'accoutumance apparaissent bien avant que l'on atteigne les doses mortelles. Enfin beaucoup de cliniciens estiment que la caractéristique de l'accoutumance réside dans le besoin qu'éprouve l'accoutumé de son poison. Debove définit le morphinomane « un sujet chez lequel on ne peut supprimer la morphine sans produire d'accident » (31). Ces deux aspects pharmacologique et clinique de l'accoutumance vont généralement, comme le remarque Japhé (72) « la main dans la main » mais pas toujours. Obersteiner (104) a vu apparaître des symptômes d'abstinence après interruption de la morphine injectée pendant des années à la dose minime de

2 à 3 milligrammes par jour. De même Alexander (4) cite un cas d'eucodalisme où des symptômes d'abstinence graves sont apparus bien qu'on n'eût pas dépassé les doses thérapeuthiques usuelles.

On a voulu aussi définir l'accoutumance en l'opposant à l'accumulation (121) telle qu'on l'observe avec la digitale. Sans doute ces deux phénomènes produisent des effets contraires. Mais les lier par leur définition, c'est préjuger de leur explication théorique. Or le mécanisme de l'accumulation est bien connu, tandis que celui de l'accoutumance ne l'est pas.

Nous admettons donc qu'il y a accoutumance toutes les fois que les symptômes d'intoxication que présente un sujet à la suite de l'administration d'une certaine dose d'un toxique s'atténuent ou disparaissent par une administration prolongée. On ne devrait peut-être pas employer dans cette définition le terme de toxique : Nous n'avons trouvé nulle part mention dans la littérature d'une accoutumance pourtant bien connue des médecins, et qui n'est pas due à un toxique au sens chimique du terme : c'est l'accoutumance aux rayons solaires. Nous croyons devoir l'introduire dans le débat, parce que, plus aisée à étudier, elle peut apporter d'utiles indications.

On devrait citer aussi, avec notre maître le Prof. Battelli, le mal de mer, symptôme pathologique si banal et qui disparaît rapidement chez la plupart des sujets par une sorte d'accoutumance.

Relativité.

L'accoutumance est relative en ce sens que l'on peut toujours faire apparaître des symptômes d'intoxication en administrant à un sujet une dose plus forte de toxique que celle à laquelle le sujet est accoutumé. Et ces symptômes demeurent toujours analogues à ceux que provoque une faible dose du même toxique chez un sujet non accoutumé.

Limite.

L'accoutumance a toujours une limite : Par une lente progression, le sujet parvient à supporter sans symptôme d'intoxication aiguë des doses de plus en plus fortes. Mais celles-ci ne sont cependant pas sans effet sur l'organisme, et quand elles atteignent une valeur maxima, c'est l'intoxication chronique et la déchéance générale qui viennent mettre un terme à la progression.

Durée.

Un autre caractère de l'accoutumance réside dans le fait qu'elle ne subsiste que peu de temps après l'interruption de l'administration toxique : Joël et Ettinger l'ont vue persister pendant un mois (76), Biberfeld pendant 12 jours seulement chez le chien (13) et Clætta l'a vue disparaître en deux jours seulement chez le pigeon et le rat (27).

Spécificité.

La spécificité de l'accoutumance a fait l'objet de divers travaux. Joël et Ettinger (76) ont montré que les rats, accoutumés à la morphine ou à ses dérivés, la dicodide, ou la dilaudide réagissent comme des animaux non accoutumés à des injections d'autres produits convulsivants, tels que la picrotoxine, la strychnine, ou la cocaïne, ou d'autres narcotiques, le chloral, l'hydrate d'amylène, le luminal. Biberfeld (15) a montré également que l'accoutumance à la morphine ne modifie pas la sensibilité de l'animal au véronal, ni à la scopolamine, ni même, ce qui est surtout remarquable à l'héroïne. Dans un autre travail, il a montré inversement que l'animal accoutumé à l'eucodal ne se montre pas moins sensible à la morphine qu'un autre animal.

Chez l'homme cependant la spécificité ne paraît pas aussi absolue. C'est ainsi que Comar et Bavat (29) citent le cas d'un morphinomane accoutumé à prendre 50 cgr. de morphine par jour, et auquel on a brusquement administré 20 cgr. d'héroïne sans provoquer aucun accident. Citons également Ziehen, qui a constaté que l'homme accoutumé au véronal est également réfractaire au trional. A l'appui de ces faits cliniques qui semblent montrer que la spécificité de l'accoutumance n'est pas absolue, il faut mentionner les expériences de Joël et Ettinger (76). Ces auteurs ont constaté que des rats accoutumés à la morphine se comportaient vis-à-vis de l'eucodal, de la dicodide, de la dilaudide, et de la codéïne comme s'ils étaient accoutumés à ces poisons. Il faut cependant noter que ces auteurs ont admis un critère de l'accoutumance discutable : Ils considèrent leurs rats comme accoutumés quand l'alcaloïde produit d'emblée chez eux de l'excitation, au lieu que celle-ci soit précédée d'un stade de dépression.

De nouvelles recherches seraient donc nécessaires pour établir avec rigueur le degré de spécificité de l'accoutumance. Quoi qu'il en soit, cette spécificité est grande, et un sujet accoutumé à un médicament conserve une sensibilité intacte aux autres médicaments, même proches parents du premier du point de vue pharmacodynamique, si non à ceux qui appartiennent à la même classe.

Diversité.

Enfin, caractère important et extrêmement intéressant de l'accoutumance, une fantaisie complète semble régler son apparition suivant les drogues et suivant les animaux. La plupart des auteurs citent ces faits troublants, mais aucun ne nous a paru y attacher l'importance qu'ils méritent. Certains animaux s'accoutument bien à certains médicaments, mais pas du tout à d'autres médicaments tout proches parents, ou d'autres animaux ne s'accoutument pas, comme nous l'avons déjà rapidement signalé à ces mêmes médicaments. Dans ce domaine règne, en apparence au moins, un désordre complet. Qu'on en juge par les faits suivants :

La plupart des poisons minéraux, plomb, mercure, or, platine, zinc, phosphore, se fixent dans les tissus, et donnent lieu à une intoxication chronique, même à petite dose, jamais à une accoutumance (121). L'accoutumance à l'arsenic a par contre souvent été observée chez l'homme et Clætta notamment l'a obtenue chez le lapin et brillamment réalisée chez le chien (28). Cependant, comme nous le verrons plus loin, cette accoutumance du chien à l'arsenic ingéré doit être considérée comme un cas tout à fait particulier, qui ne présente probablement qu'une analogie apparente avec l'accoutumance aux alcaloïdes. L'accoutumance au bromure de potassium n'existe pas chez l'homme, et Sicard et Guillaïn ont tenté en vain de la provoquer expérimentalement (120). L'accoutumance à l'Iode n'est pas certaine.

En chimie organique, nous avons d'abord l'accoutumance à l'alcool éthylique qui est constante chez l'homme mais qui, d'après Hausmann, ne peut être obtenue chez l'animal. Nous ne croyons pas que des études expérimentales aient été faites au sujet de l'accoutumance à l'éther, si manifeste chez l'homme. Schlegel (117) a échoué dans ses tentatives d'accoutumance du lapin à l'acide prussique que Stark prétendait avoir réussie (122). Wallace (134) n'a pas pu accoutumer le chien au chloral, malgré des injections quotidiennes progressives. Biberheld l'a obtenue et conclut de ses expériences qu'on peut accoutumer les animaux à certains somnifères comme l'hydrate d'amylène, et le chloral mais pas à ceux de la série uréique (uréthane, bromural, véronal) (14). Pourtant l'accoutumance au véronal est discutée (72). Japhé ne l'a pas obtenue, et n'en a pas obtenu non plus à l'uréthane ni au médinal (72). Oestreicher (105) et d'autres ont tenté en vain l'accoutumance au sulfonal dont on sait qu'il donne facilement lieu à une accumulation.

Au sujet des glucosides, on peut citer Scofone (119) dont les expériences d'accoutumance à la digitaline ont abouti à un échec. Calmette n'a pas obtenu non plus d'accoutumance expérimentale au curare et à l'ouabaïne (23). C'est à un échec semblable qu'ont abouti les essais avec des saponines végétales (65).

Abordons les alcaloïdes dont la pharmacodynamie est si riche en phénomènes d'accoutumance. L'accoutumance à la caféïne observée chez l'homme, n'a pas été réalisée expérimentalement (88). Dans l'accoutumance au tabac, si commune chez l'homme, il est difficile de savoir ce qui revient en propre à la nicotine. Mais les expériences de Adler et Hensel (2) sur le lapin avec cette drogue n'ont pas eu de succès, ni celles de Edmunds (58) sur divers animaux. Avec l'atropine, Gioffredi n'a obtenu qu'une intoxication chronique du chien (52), et Sabattini n'a pas obtenu d'accoutumance du lapin (65), tandis que Stark (122) prétend l'avoir réalisée : mais le lapin est naturellement si résistant à l'endroit de ce poison que ces résultats sont discutables.

Les protocoles de Stark sont d'ailleurs peu convaincants. D'après cet auteur l'action mydriatique de l'atropine disparaîtrait déjà à la troisième injection ! Leube (89) a prétendu avoir obtenu chez un lapin (un seul !) une légère accoutumance à la strychnine introduite par voie hypodermique. Mais, comme le remarque Schlegel (117), son expérience n'est pas concluante, tandis que ce dernier auteur, dans des expériences de contrôle n'a jamais obtenu d'accoutumance. Il en est de même de Stark (122) et de Calmette (23).

L'homme s'accoutume très bien à la cocaïne, tandis que de nombreux auteurs s'accordent à déclarer cette accoutumance irréalisable chez l'animal : Von Anrep chez le lapin (7), Grode chez le cobaye, le lapin, le chat et le chien (57), Adduco, chez le lapin (1) et Gioffredi chez le chien (52). Wiechowski ne l'a pas obtenue non plus chez le chien ! (136).

Considérons enfin le groupe de la morphine et de ses dérivés. Hausmann n'a pu y accoutumer la grenouille (62). Rübsamen a obtenu très facilement l'accoutumance du rat blanc à la morphine (114), tandis que Hermann l'a cherchée en vain chez la souris (68). Ni Morgenroth (100), ni Kaufmann-Asser (79), ni Hirschlaf (71), ni Langer (84) ne l'ont obtenue chez le lapin. L'accoutumance de la chèvre n'est pas certaine (100). Par contre l'accoutumance du chien à la morphine est tout à fait remarquable, et nous reviendrons plus tard sur les principales expériences qui ont été faites sur cet animal. Citons seulement von Dongen (33) qui a accoutumé le chien à une dose de morphine 1500 fois plus forte que la dose primitive. L'homme, dont l'accoutumance à la morphine est la plus remarquable que nous connaissons ne s'accoutume pas à la dionine (chlorhydrate d'étylmorphine) (116) et mal ou même pas à la codéine (métylmorphine) (54). L'animal ne s'accoutume pas non plus nettement à ce dernier alcaloïde (18). L'homme s'accoutume par contre à l'héroïne (diacétylmorphine), quoique moins vite qu'à la morphine (30) et le chien aussi, tandis que le lapin ne s'y accoutume pas (84). L'accoutumance de l'homme à l'eucodal est signalée par de nombreux cliniciens (80). Falk, cependant (44) pense que l'homme s'accoutume moins facilement à cet alcaloïde qu'à la morphine. Le lapin ne s'y accoutume pas du tout et le chien très peu (15). Enfin Gottlieb n'a pu obtenir d'accoutumance expérimentale à la dicodide (hydrocodéinone), ni à la dilaudide (dihydromorphinone) (54).

Pour nous orienter parmi ces faits, nous ne trouvons aucun fil conducteur. C'est à peine si Simon a pu remarquer que les médicaments qui donnent les meilleurs exemples d'accoutumance jouissent d'une action élective sur le système nerveux (121). Mais le corollaire n'est pas vrai, et nous connaissons de nombreux médicaments à action élective sur le système nerveux qui ne donnent lieu à aucun phénomène d'accoutumance. Pour Ch. Edmunds (14)

l'animal ne s'accoutume pas aux poisons convulsivants. C'est aussi l'avis de Langer (84) et de Biberfeld (15). Pour Zahn (158) il n'y a pas d'accoutumance aux alcaloïdes « fragiles ». Mais cette théorie ne nous expliquerait pas pourquoi certains animaux s'accoutument à un poison, tandis que d'autres ne s'y accoutument pas. On peut seulement remarquer avec Pohl (14) que l'homme en général s'accoutume mieux que les animaux et que ceux-ci ne s'accoutument qu'à des poisons auxquels l'homme s'accoutume très facilement. Mais les animaux ne s'accoutument pas à tous les poisons auxquels l'homme s'accoutume très bien ! Enfin Hausmann (59) paraît avoir eu cette idée que pour obtenir une accoutumance, il faut choisir les animaux les plus sensibles à un poison donné. Cette hypothèse présenterait une analogie avec ce que nous savons de l'immunisation aux toxines et elle semble, à première vue, s'accorder assez bien avec les résultats de l'expérience en matière d'accoutumance. Nous ne la considérons certes pas comme prouvée, mais elle mériterait, croyons-nous, une vérification minutieuse.

Symptômes d'abstinence.

Nous terminerons cette revue des principaux caractères de l'accoutumance par une mention des phénomènes d'abstinence qui apparaissent quand on prive brusquement un individu du poison auquel il est accoutumé.

Ces phénomènes sont si frappants et préoccupent à tel point le clinicien qu'on a voulu en faire la caractéristique même de l'accoutumance. Mais ils sont trop complexes et font trop souvent défaut dans l'accoutumance expérimentale pour qu'on puisse les considérer comme obligatoires. Ils revêtent une importance toute particulière chez l'homme, donnent à la toxicomanie sa gravité et sont la cause des difficultés que rencontre le médecin dans les cures de désintoxication, qui, comme le remarquent Joel et Ettinger (76) sont parfois plus longues que l'accoutumance elle-même. Il convient de distinguer dans leur apparition plusieurs facteurs. Il y a d'abord un facteur psychique, le « désir morphinique ». Ce facteur psychique dépend, en partie, de l'euphorie produite par l'administration du poison. Cependant, cette euphorie ne suffit pas à l'expliquer : ainsi l'héroïne, bien qu'elle produise moins d'euphorie que la morphine, crée cependant un « désir » aussi impérieux que cet alcaloïde (29). Ce besoin de toxique semble essentiellement lié à un état psychopathique antérieur à l'intoxication ; il joue un rôle considérable dans l'apparition de la toxicomanie, mais il apparaît avant même que l'accoutumance soit réalisée, comme le remarque Debove en rapportant l'autoobservation de Jaquet (31). De plus, ce besoin ne présente pas une spécificité aussi nette que l'accoutumance : il met en évidence le déséquilibre psychique du sujet plutôt que son besoin réel d'un poison déterminé. Le morphinomane, au début tout au moins, aime la seringue autant que son contenu et salue avec joie des piqûres de

cacodylate (29) ou bien il choisit indifféremment, suivant l'impulsion du moment, un toxique quelconque, cocaïne, chloral, catéine, alcool, morphine, etc. (29). Ce caractère psychique du besoin n'est cependant pas propre à l'homme, et Faust (45) a noté la satisfaction évidente de ses chiens quand ils voyaient l'expérimentateur préparer sa seringue pour l'injection habituelle. Et si Hirschlaf (71) remarque qu'il n'a jamais observé de semblables manifestations chez ses lapins, on peut lui objecter que l'accoutumance qu'il croit avoir obtenue chez ceux-ci est bien peu certaine, et qu'en tout cas le psychisme du lapin est trop stupide pour que cet animal puisse comprendre ce que l'on prépare auprès de lui. Même chez un animal intelligent comme le chien, ces manifestations psychiques sont naturellement moins marquées que chez l'homme, bien que l'animal présente des phénomènes d'abstinence caractéristiques. Roussin (115) les a observés après l'accoutumance du lapin à l'arsenic, et Joël et Ettinger (76) dans l'accoutumance des rats à la morphine. Malgré l'absence de symptômes d'abstinence signalée par Hausmann chez des chiens (64) et chez des poules (65), ces faits parlent contre la théorie psychique des symptômes d'abstinence, et leur gravité chez l'homme nous oblige bien à leur reconnaître une cause physiologique. Ce n'est point seulement, comme le remarque Debove (51), par amour de l'alcool que l'alcoolique privé de sa boisson favorite ressent une faiblesse extrême.

Mais il y a un second facteur qu'il importe aussi de dissocier des symptômes d'abstinence vrais : Comme le remarque Hausmann (65) il n'est point étonnant qu'un animal qui a reçu pendant longtemps de l'arsenic, dont l'action stimulante sur l'organisme est bien connue, maigrisse après une interruption brusque du traitement. Indépendamment donc de toute accoutumance, un médicament administré pendant longtemps provoque nécessairement au sevrage certains phénomènes qui traduisent simplement le défaut d'action de ce médicament sur l'organisme. Mais cette théorie ne saurait nous donner l'explication des symptômes d'abstinence graves que l'on observe après l'accoutumance. En dernière analyse, la théorie de ces symptômes est étroitement liée à la théorie même de l'accoutumance, c'est pourquoi nous y reviendrons dans le chapitre suivant. On peut cependant observer encore avec Obersteiner (104) que les symptômes d'abstinence et le degré d'accoutumance ne présentent pas toujours, même chez l'homme, un parallélisme rigoureux, et qu'un morphinomane peut présenter de graves symptômes d'abstinence même si sa dose quotidienne de morphine n'a pas dépassé 5 milligrammes, pourvu que cette dose lui ait été administrée pendant plusieurs années.

Nous avons ainsi passé en revue les principaux caractères de l'accoutumance aux poisons. Nous allons maintenant rendre compte des théories qui ont été proposées pour l'expliquer.

III. THÉORIES DE L'ACCOUTUMANCE

Pour nous satisfaire, une théorie de l'accoutumance doit évidemment rendre compte à la fois de tous les caractères de ce phénomène, de sa diversité suivant les animaux et les poisons, de sa spécificité, du besoin (12) et des symptômes d'abstinence (131) auxquels il donne lieu.

La première question qui se pose est de savoir si l'accoutumance se produit dans tous les cas par le même procédé. Si ce n'est pas le cas, nous devons renoncer à une théorie unique de l'accoutumance. Ainsi Cloetta paraît avoir donné à sa théorie de la diminution de résorption intestinale des preuves expérimentales très concluantes en ce qui concerne l'accoutumance du chien à l'arsenic administré par voie buccale (28), mais cette théorie est inapplicable à la plupart des autres cas d'accoutumance. Ainsi l'accoutumance à l'alcool survient au prix de lésions anatomiques auxquelles ne peuvent être comparées celles de l'accoutumance à la morphine. Il n'en demeure pas moins vrai que tous les cas d'accoutumance conservent un trop grand nombre de caractères communs pour que nous cessions de les considérer comme des exemples multiples d'un même phénomène, et que nous renoncions, sans de meilleures preuves, à l'espoir de les pouvoir tous expliquer un jour par une même théorie.

Expliquer l'accoutumance, cela revient en dernière analyse à expliquer pourquoi un poison devient, du fait de cette accoutumance, sans action sur une cellule qu'il influençait auparavant. Les théories qui ont été proposées à cet effet sont multiples, et leur revue nous paraît une illustration fort instructive du danger qu'il y a à procéder à de trop hâtives généralisations de quelques faits expérimentaux. Afin de mettre quelque ordonnance dans leur exposé, nous croyons pouvoir les répartir en deux groupes principaux : Le premier groupe de théories, que l'on pourrait désigner du terme de théories chimiques, suppose que la cellule dont nous venons de parler cesse d'être influencée par le poison parce que celui-ci ne lui parvient plus, ou lui parvient en moins grande quantité à la fois. Le second groupe de théories, que l'on peut appeler par opposition, théories physiologiques, suppose que le poison parvient bien, comme avant l'accoutumance au contact de ladite cellule,

mais que celle-ci a acquis par un procédé déterminé la capacité de résister à son influence.

À l'appui des théories du premier groupe, on fait des recherches chimiques sur le métabolisme du poison, tandis qu'à l'appui des secondes, on emploie des méthodes biologiques, telles que la transmission de l'accoutumance par le serum, ou l'étude des phénomènes d'accoutumance dissociée.

Théories chimiques.

On peut s'expliquer de trois manières différentes ce fait qu'un poison, par suite de l'accoutumance, cesse de venir en contact avec les cellules sensibles à son action : soit qu'il soit plus rapidement détruit, soit qu'il soit plus rapidement éliminé, soit qu'il se répartisse différemment au sein de l'organisme, et qu'il soit fixé par d'autres cellules. De là sont nées trois théories qui répondent à chacune de ces hypothèses.

Théorie de la destruction.

Cette théorie s'appuie principalement sur un célèbre travail de Faust (45). Cet auteur a eu le mérite de réaliser pour la première fois une accoutumance expérimentale manifeste du chien à la morphine. Par des injections quotidiennes pendant une période variant de 2 semaines à trois mois, il a pu faire supporter à cet animal sans trouble apparent 2 grammes et plus de cet alcaloïde. Pour éclaircir le mystère de l'accoutumance, il a procédé à des dosages successifs de la morphine dans les matières de l'animal, selon la méthode de Tauber (128). Or il a constaté qu'au début de l'expérience ces matières contenaient environ les 80 % de la morphine injectée, puis que ce taux diminuait progressivement à 61, 26, 7, 4 % au cours de l'accoutumance, pour tomber finalement à zéro à la fin de sa plus longue expérience. Il a conclu de ces faits que l'organisme possède naturellement la capacité de détruire une petite quantité de morphine, et qu'au cours de l'accoutumance cette capacité s'exagère progressivement, jusqu'à ce que l'organisme vienne à détruire la totalité de la morphine qui lui est administrée. Cette conception, à la vérité, n'était pas nouvelle. Lassaigue (86) déjà l'avait formulée trois quarts de siècle plus tôt, et Landsberg (83) aussi, tout en reconnaissant qu'ils ne pouvaient l'appuyer par des preuves suffisantes. De nombreux expérimentateurs sont venus confirmer les vues de Faust. Erdmann (43) montre la rapide destruction de la morphine par des dosages de cette substance dans le tube digestif, le sang, l'urine, et le système nerveux. Totze (129) ne retrouve dans le corps entier de l'animal que les 13 à 24 % de la morphine injectée, et Hermann (68) les 12 %. Langer (84) à son tour constate qu'au cours de l'accoutumance à l'héroïne cette substance disparaît de l'urine et des matières. Zahn (138) pense que la papavérine ne provoque pas d'accoutumance parce que déjà à

l'état naturel l'organisme la détruit facilement. Bouma (18) reproduit avec la codéine les expériences de Faust, et il constate que cet alcaloïde auquel l'organisme ne s'accoutume pas, se retrouve en quantité sensiblement constante dans les matières malgré une administration prolongée. Les recherches entreprises sur l'accoutumance à l'alcool paraissent aussi confirmer la théorie de Faust : Japhé (72), Gréhaut (56) et (55), Lallemand, Perrin et Duroy (82), Pringsheim, surtout (108) constatent que l'organisme détruit naturellement une certaine quantité d'alcool, et qu'au cours de l'accoutumance, cette destruction s'accélère. Hausmann (64) apporte une nouvelle confirmation à propos de l'arsenic : alors qu'il en retrouve, au début de son expérience les 77 % dans les matières, il n'en retrouve plus, après avoir administré ce médicament pendant une année par voie buccale, que le 30 %. Il faut pourtant remarquer que ces derniers résultats sont nettement contradictoires à ceux qu'a obtenus Cloetta (28) dans des expériences analogues. Donath (32) voit une confirmation de la théorie de Faust dans le fait qu'on ne retrouve pas trace de morphine dans les urines de grands morphinomanes. Eliassow (41) croit même retrouver dans cette urine des produits de destruction de la morphine. Enfin Rübsamen (114) a apporté des preuves nouvelles et minutieuses : Il a reproduit sur le rat les expériences que Faust avait faites sur le chien, et comme lui il a constaté la disparition de la morphine dans les matières, à la suite de l'accoutumance. Il a ensuite dosé la morphine dans le corps entier de l'animal sacrifié et retrouvé chez les rats non accoutumés les 88 % de la morphine injectée, deux heures après l'injection, tandis que chez les rats accoutumés une heure seulement après l'injection les 16 à 48 % étaient déjà détruits, et qu'on ne retrouvait plus trace de morphine 17 heures après la dernière piqûre. Ce dernier résultat est cependant contesté par Kaufmann-Asser (79) qui 72 heures après la dernière injection retrouve encore une quantité appréciable de morphine. Ball (8), lui, en a même retrouvé dans le système nerveux, la rate et le foie d'un morphinomane, après 13 jours d'abstinence ! Un tel fait ne saurait s'accorder avec la théorie de la destruction. Cloetta (27) vient aussi contester cette théorie, et selon ses dosages sur l'organisme entier de l'animal, celui-ci ne détruit pas plus de morphine à laquelle il a été accoutumé que n'en détruit un témoin. Après 8 mois d'accoutumance du rat et du pigeon à la morphine, il retrouve dans le corps de l'animal plus de morphine que n'en contenait la dernière injection : il conclut donc à une certaine accumulation de la morphine et non à sa destruction. Wiechowski (136) d'autre part a fait à Faust cette objection que la cocaïne à laquelle l'homme s'accoutume si bien est, au contraire de la morphine, entièrement détruite dès la première injection chez le lapin, et presque entièrement détruite chez le chien. Mais Wiechowski n'a précisément pas obtenu d'accoutumance chez

des animaux, de sorte que son objection peut plutôt être considérée comme une confirmation de la théorie de Faust.

En admettant que l'accoutumance soit due à une augmentation de la destruction du poison dans l'organisme, on peut se demander dans quel organe se ferait cette destruction. On a pensé tout naturellement au sang, au foie, au rein et au système nerveux. Il ressort des travaux de Robiquet (111) et de Kanmann (78) que la morphine injectée reste très peu de temps dans le sang. Y est-elle détruite ou est-elle seulement éliminée ? c'est là un point contesté : Pour Landsberg (85) elle est détruite dans le sang lui-même, et Hermann (68) a fait des expériences concluantes à cet égard. Mais les expériences de Cloetta (27) montrent au contraire que le sang est incapable de détruire la morphine, confirmant ainsi les résultats de Tauber (128). Cloetta a trouvé en outre que le cerveau de chien, de lapin et de rat détruit naturellement une partie de la morphine mise à son contact *in vitro*, et que si cet organe provient d'un animal accoutumé à la morphine, cette destruction est augmentée. Il constate en outre que le pouvoir destructeur de la substance cérébrale est plus grand que celui de la substance hépatique. Par malheur Rübsamen (114) a obtenu des résultats contraires à ce sujet. La destruction de la morphine dans le foie a fait l'objet de divers travaux. On ne peut pas attacher grande importance à ceux de Hermann (68) qui paraissent invraisemblables. D'après les tables de cet auteur, en effet, le foie contiendrait, dans la moitié des cas, de la morphine 15 minutes après l'injection : il n'en contiendrait jamais 45 minutes après l'injection, tandis que 5 minutes plus tard il en contiendrait de nouveau dans la moitié des cas. Tauber a fait circuler à l'étuve dans le foie et le rein de cochon du sang contenant de la morphine et n'a pas constaté ainsi de destruction (128). Mais Albanese (5) a institué avec beaucoup plus d'ingéniosité des expériences analogues : Il a constaté tout d'abord que le foie d'un animal non accoutumé détruit le 15 % de la morphine qui est mise en sa présence à l'étuve, tandis que le foie des animaux accoutumés est dépourvu de ce pouvoir destructeur. Ces faits paraissent s'opposer à la théorie de Faust. Ce n'est pas l'avis de l'auteur, et voici pourquoi : Il a imaginé de répéter la même expérience en prélevant le foie des animaux accoutumés non plus en pleine période d'accoutumance, mais après une courte période d'abstinence. Cette fois le 88 % de la morphine employée a été détruite. Et l'auteur propose d'expliquer ce résultat par l'hypothèse suivante : Conformément aux idées de Faust, le foie acquiert du fait de l'accoutumance une capacité de détruire la morphine, mais ce pouvoir destructeur est en quelque sorte entièrement accaparé par la morphine injectée, tant qu'on poursuit les injections régulières. Au contraire, si, avant de sacrifier l'animal accoutumé, on le prive de morphine pendant deux ou trois

jours, le pouvoir destructeur de son foie redevient disponible et peut exercer son action à l'étuve. Il est vraiment dommage qu'on n'ait jamais, à notre connaissance, reproduit les expériences de Albanese, qui, entre ses mains ont conduit à des résultats si étonnants.

On voit par cet exposé que si la théorie de Faust a pour elle certains faits expérimentaux, elle en a d'autres contre elle. De plus, elle ne nous explique pas les symptômes d'abstinence (151) sauf si avec Marmé (97) on attribue ceux-ci à l'action d'un produit d'oxydation de la morphine. Nous reviendrons plus loin sur cette hypothèse qui s'apparente plutôt à la théorie antitoxique de l'accoutumance. Mais surtout cette théorie de la destruction n'explique pas l'accoutumance elle-même. Van Dongen (55) fait en effet cette remarque que dans les expériences de Rübsamen, qui est comme on l'a vu, en dehors de Faust, le principal protagoniste de cette théorie, la quantité de morphine retrouvée par cet auteur dans l'organisme du rat accoutumé demeure, malgré la grande destruction admise, supérieure à la dose mortelle. Rübsamen lui-même, d'ailleurs (114), renonce à expliquer entièrement l'accoutumance par une augmentation de la destruction. Il ne nous semble du reste pas que les expériences de Faust, si elles étaient définitivement confirmées, dussent nous imposer nécessairement l'adoption de sa théorie. Si la morphine diminue dans les matières au cours de l'accoutumance, cela peut être dû à son élimination par une autre voie, ou à sa fixation dans les tissus, ou à son excrétion sous une autre forme sans pour cela qu'elle cesse de circuler dans l'organisme avant sa destruction.

Théorie de l'élimination.

C'est par une méthode bien semblable à celle de Faust que Cloetta (28) a été conduit à formuler une théorie de l'accoutumance bien différente. Il a dosé aussi le poison dans les matières du chien, mais il a employé l'arsenic au lieu de la morphine. Il est parvenu à provoquer chez cet animal une accoutumance remarquable à l'arsenic administré per os, puisqu'après plus de deux ans de traitement son chien a pu supporter pendant 10 jours une dose quotidienne de 2 grammes et demi d'acide arsénieux (soit plus de 30 cgr. p. kg.) alors qu'au début, deux milligrammes suffisaient à provoquer la diarrhée! Or, au contraire de Faust, il s'aperçut que la quantité de poison retrouvée dans les matières, loin de diminuer, augmentait au cours de l'accoutumance jusqu'à dépasser parfois la dose ingérée! Il en conclut que l'accoutumance, dans ce cas, tout au moins, tient à une diminution, voire à une disparition complète de la résorption intestinale. Mais quand on analyse les matières il est impossible de distinguer dans l'arsenic retrouvé la part qui peut avoir traversé le tube digestif sans absorption de celle qui a pu être absorbée

puis excrétée de nouveau par l'intestin. Nous sommes donc contraints à réunir ces deux conceptions sous un même titre. Ce qui est remarquable dans les expériences de Cloetta, et ce qui donne à sa démonstration toute sa valeur, c'est que les animaux qui, du fait de l'accoutumance, supportent une dose formidable d'arsenic ingéré succombent à une dose bien moindre si celle-ci est injectée sous la peau.

L'idée que l'accoutumance tiende à une moindre résorption du poison ou à son élimination plus rapide a été soutenue, quoique avec des preuves moins brillantes, par de nombreux auteurs. On s'est acharné, pour lui donner une base expérimentale, à doser le médicament étudié dans l'urine et dans les matières. Suivant que la quantité retrouvée dans les émonctoires paraît diminuer ou augmenter par l'accoutumance, les auteurs inclinent à la théorie de la destruction déjà mentionnée, ou à celle de l'élimination. On voit la parenté de ces deux théories, malgré leur apparence contradictoire.

La première condition, pour juger en cette affaire, c'est de connaître avec précision le mode et la rapidité de l'élimination du poison chez l'animal non accoutumé. Déjà à propos de l'arsenic, cette question est discutée, mais elle aboutit, en ce qui concerne la morphine, à une confusion extrême. C'est ainsi que Gscheidlen (59) a retrouvé une grande quantité de morphine dans l'urine après injection intraveineuse : Kaufmann-Asser (79) en a retrouvé également les 4 à 50 % chez ses chiens et ses lapins et en a notamment retrouvé chez un lapin plus dans l'urine que dans les matières. Hermann et Ritter (68) en ont dosé, toujours dans l'urine, jusqu'aux 59% de la dose injectée : Stolnikow (125) l'a retrouvée sous forme de dérivé phénolsulfonique, et Sundvick (125) sous forme d'acide morphineglycuronique. Par contre Eliassow (41) n'en a retrouvé que lors d'injections à fortes doses de plusieurs décigrammes ; Kaufmann (78), Marmé (97), Landsberg (83), Donath (32) et Faust (45) n'en ont retrouvé que des traces, et enfin Erdmann (45), Cloetta (26) et Stark (122) n'en ont pas retrouvé du tout. Ces contradictions tiennent en partie, comme nous l'avons signalé, à la difficulté des analyses et Burkart a obtenu des résultats tout à fait différents suivant la méthode employée (21 et 22). Elles tiennent peut-être aussi en partie au fait que toutes ces analyses n'ont pas porté sur le même animal. Mais si ces résultats sont à ce point confus, quelle foi pouvons-nous accorder à ceux des dosages effectués sur l'urine des animaux accoutumés ou des morphinomanes ? Chez ces derniers, ni Donath (32), ni Jaques (75), ni Cloetta (26) n'ont constaté la présence de morphine dans l'urine et Stark (122) n'en a généralement pas retrouvé, ou seulement des traces. Chez l'animal, Kaufmann-Asser (79) donne les résultats détaillés de ses expériences, mais il ne nous semble pas qu'on en puisse tirer de conclusion, car si une fois la quantité de morphine éliminée dans l'urine a atteint

les 59 % de la dose injectée, cela n'était pas au moment où l'accoutumance avait atteint son maximum, et cela paraît tenir plutôt à la quantité d'urine émise. De plus, il s'agissait d'un lapin, animal qui s'accoutume mal à la morphine.

Même confusion en ce qui concerne le dosage de la morphine dans le tube digestif et dans les matières. Tauber conclut de ses expériences (128) que chez l'animal non accoutumé la morphine injectée s'élimine presque exclusivement par le tube digestif et incline à penser que la codéine ne provoque pas d'accoutumance, parce qu'au contraire de la morphine, elle s'élimine surtout par les reins. Malheureusement comme le remarque Langer (85), Théroïne, à laquelle l'homme s'accoutume si bien suit la même voie d'excrétion. Vogt aussi (132) voit la morphine s'éliminer en grande quantité dans les matières. C'est encore à des conclusions semblables qu'aboutit Landsberg (85). Cloetta (27) a trouvé un taux d'élimination de la morphine de 23 à 32 %, contre 41,3 % qu'avait trouvé Tauber et 70 % qu'avait trouvé Faust (45). Mais survient Valenti (130) qui conteste formellement les résultats de Tauber : il ne retrouve dans les matières que des quantités infimes de la morphine injectée. Et Neumann (102) obtient aussi le taux minime de 1,87 %.

Au sujet de la quantité de poison éliminée dans les matières de morphinomanes, nous n'avons trouvé que le témoignage de Jaques (75) qui en aurait retrouvé une grande quantité.

Mais ce qui est plus troublant, c'est que les chiffres même de Cloetta, au sujet de l'élimination de l'arsenic après accoutumance, sont contestés. Cloetta avait atteint et dépassé le taux de 100 %, tandis que Heffter n'atteint que celui de 14 % après 15 mois d'accoutumance (67) et Hausmann (64) 29,5 % après 18 mois d'accoutumance. Ce dernier auteur a déterminé en même temps le taux d'élimination de l'arsenic dans l'urine, de 3 à 5 %, et n'a pas constaté qu'il varie en dehors de ces limites au cours de l'accoutumance par ingestion. Ce fait est en contradiction évidente avec l'hypothèse d'une moindre résorption intestinale. Langer, cependant reste partisan de la théorie de l'élimination (84) : cet auteur a constaté tout d'abord que la morphine et l'héroïne s'éliminent en partie par la muqueuse gastrique. Il a remarqué ensuite que l'ingestion d'une solution saline peu après l'injection du poison augmentait dans une proportion considérable cette élimination. Or la même expérience effectuée avec un médicament auquel l'organisme ne s'accoutume pas, la strychnine est demeurée négative. Cette question de l'élimination gastrique de la morphine, outre son intérêt du point de vue de la théorie de l'accoutumance, a une portée pratique en donnant une indication pour le traitement de l'intoxication aiguë. C'est pourquoi elle a été étudiée expérimentalement par de nombreux auteurs. Erdmann (45) la confirme chez le lapin,

Bucher (20) également et Leineweber aussi (87). Bongers (17) la constate encore et dresse un tableau de l'élimination gastrique de divers médicaments. Notons que ce tableau ne correspond pas à celui des substances qui provoquent l'accoutumance. Quant à Kreysig (81) il a trouvé dans le vomissement du chien, après injection de morphine, tant de morphine qu'il a pu l'obtenir cristallisée. Alt en a retrouvé dans l'estomac jusqu'à la moitié de la dose injectée (6) et a pu éviter les accidents d'intoxication par des lavages d'estomac. Par contre Binet (16), sur ce dernier point n'a eu que des échecs, et il n'a retrouvé dans l'estomac qu'une proportion infime de la dose injectée.

La résorption intestinale semble jouer un rôle dans la résistance naturelle du hérisson à la cantharidine (92). Cette animal succombe, en effet, à l'injection de doses qu'il supporte par ingestion.

Mais revenons à la question de l'accoutumance proprement dite. Rossbach déjà qui avait inspiré les travaux de Landsberg (83) sur l'élimination au cours de l'accoutumance, remarquait que contre l'idée d'une moindre résorption intestinale il y a ce fait que les accoutumances les plus typiques, telle que celle à la morphine, s'obtiennent aussi bien par ingestion que par injection. Pringsheim (108) n'a pas constaté de modification de l'élimination de l'alcool au cours de l'accoutumance. Cette théorie est-elle au moins valable pour l'arsenic ? Nous n'avons pas connaissance d'une démonstration expérimentale certaine de l'accoutumance à l'arsenic par voie hypodermique. Dans les expériences de Besredka (3) qui a procédé par injections très rapprochées, jusqu'à 4 par jour, il n'est pas certain que les animaux aient supporté réellement une dose mortelle. Par la voie buccale, nous avons chez l'homme le cas célèbre des arsenicophages de Styrie, mais Hausmann ne pense pas qu'ils aient non plus supporté réellement des doses mortelles (61). Brouardel a tenté en vain l'accoutumance des cobayes et des lapins à l'acide arsénieux par la bouche (19). Il reste le chien, et nous en revenons au seul cas fondamental de Cloetta (28). Le fait même de l'accoutumance dans ce cas n'est point contesté : Tanger et Flandin l'ont aussi obtenue, Hausmann (64) et Heffter (67) également. Mais il semble qu'il s'agisse là d'un cas tout à fait particulier, où le terme même d'accoutumance n'est peut-être pas légitime. En effet, à la suite de ces expériences, il n'apparaît pas de symptômes d'abstinence (64) et les résultats de Heffter (67) tendent à montrer qu'il s'agit bien, comme le pensait Cloetta lui-même, plutôt d'une moindre résorption intestinale que d'une augmentation de l'élimination. Mais Hausmann (65) pense qu'il est difficile de conclure avec certitude, car sans accoutumance déjà, la résorption intestinale de l'arsenic est minime et en outre mal connue.

Ainsi donc il ne subsiste à l'appui de la théorie de l'élimination proprement dite aucun fait expérimental solide, tandis que celle de la diminution de

résorption intestinale demeure applicable seulement au cas particulier de l'accoutumance du chien à l'arsenic administré par ingestion.

Théorie de la fixation.

C'est Rossbach qui le premier, a nettement formulé cette théorie : On peut supposer que l'accoutumance tient à une différence de répartition du poison, qui serait retenu par des organes peu sensibles, de sorte que, pour une dose déterminée, les organes sensibles en recevraient moins (112). Mais les recherches qu'il a inspirées dans ce sens à son élève Landsberg n'ont pas été concluantes (83). D'autres auteurs cependant, ont incliné à cette conception. Cloetta cite l'opinion de Ehrlich et Morgenroth, sans que nous ayons pu trouver la publication de ces auteurs à laquelle il fait allusion. On a supposé que la morphine pouvait être fixée dans le foie ou dans les reins. Il est de fait que Kaufmann-Asser en a retrouvé dans ces organes après accoutumance, mais le taux de cette morphine retenue est si faible (1,4 %) qu'il ne saurait expliquer l'accoutumance. Cloetta a retrouvé chez les animaux accoutumés davantage de morphine dans le foie que dans le cerveau. Mais loin d'en conclure que le foie fixe réellement plus de morphine que le cerveau, il pense que c'est exactement le contraire qui se produit, et que le cerveau accoutumé fixe si intimément la morphine, que nos réactifs ne permettent plus de l'y déceler aussi facilement que dans le foie où elle reste libre (27). Par d'autres expériences, cet auteur montre en effet dans le même travail, que le cerveau accoutumé fixe plus de morphine que le cerveau non accoutumé. Sa théorie s'apparente donc à celle de la destruction, puisque pour lui, fixer la morphine, c'est la détruire en même temps. Mais sa théorie a cependant bien sa place ici, malgré les apparences : Selon lui, en effet, et selon Ehrlich qu'il cite, cette fixation de la morphine dans le cerveau, se fait sur les lipoïdes, de sorte que les éléments nerveux nobles recevraient bien une moindre dose de poison, comme le supposait Rossbach. Ces considérations ont inspiré à Biberfeld une série d'expériences dont il résulte malheureusement que le dosage des lipoïdes du cerveau ne subit aucune modification au cours de l'accoutumance à la morphine (12). Hirschlaf de son côté (71) a démontré le pouvoir fixateur du cerveau, mais il n'est pas possible de tirer de son travail des preuves certaines en ce qui concerne l'accoutumance. Citons enfin, à ce propos les expériences de Roux et Borrel (70) dont les animaux accoutumés à la morphine ne montraient pas moins de sensibilité que les témoins à des injections intracérébrales de ce poison, même à très faible dose. C'est une expérience analogue qu'a réalisée Calmette (24) avec l'atropine sur le lapin. Cet animal qui présente une résistance naturelle considérable à ce poison, montre par contre une grande sensibilité à l'injection

intracérébrale. Calmette en conclut que si l'atropine a si peu d'action sur le lapin c'est qu'elle n'atteint pas la substance cérébrale, qu'elle est arrêtée, fixée en route, et il pense pouvoir en tirer une indication pour la théorie de l'accoutumance étant donnée l'analogie de celle-ci avec les cas de résistance naturelle à un poison. Mais il est toujours difficile d'interpréter les expériences réalisées selon la méthode des injections intracérébrales. Il intervient à leur propos une notion de dilution, qui vient compliquer le problème. Quoi qu'il en soit, on voit par cet exposé que la théorie de la fixation n'est pas homogène ; quelle répond selon les auteurs à des conceptions bien distinctes, dont aucune ne nous paraît jusqu'ici fondée sur des preuves expérimentales suffisantes.

Théories physiologiques.

On a pu constater que les trois théories précédentes, bien que formellement contradictoires ont un lien commun dans la méthode expérimentale semblable dans laquelle elles cherchent leur démonstration. C'est par des expériences très semblables que les auteurs, suivant leurs résultats, sont conduits à se rallier à l'une ou à l'autre. Il s'agit toujours de dosages du poison dans les organes ou dans les émonctoires et toutes ces théories chimiques souffrent de l'incertitude de ces analyses quantitatives. Mais la mode joue son rôle en quelque mesure, ici, comme ailleurs. C'est-à-dire que dans une question aussi obscure que celle de l'accoutumance, nous voyons se refléter successivement les grandes tendances physiopathologiques de chaque époque. Après une période de vogue qui a correspondu à l'époque des grands enthousiasmes pour la chimie biologique et des espoirs trop pressés de sonder les mystères de la biologie dans des éprouvettes, on n'a pas tardé à voir que les résultats des analyses étaient moins certains qu'on ne l'avait pensé, et que les méthodes chimiques, à cause même de cette simplicité apparente qui en avait été l'attrait, étaient incapables de résoudre des problèmes biologiques aussi complexes que celui qui nous occupe. Mais ce découragement fait bientôt place à de nouveaux enthousiasmes : La naissance de la bactériologie, les progrès de la physiologie et de la pathologie des maladies infectieuses provoquent un grand mouvement des sciences médicales vers de nouvelles conceptions et de nouvelles méthodes. Il est naturel que nous trouvions dans les débats sur l'accoutumance un écho de la lutte entre les théories humorales et les théories cellulaires. Comme dans d'autres domaines, c'est à l'Institut Pasteur qu'on formulera une théorie leucocytaire, tandis que c'est d'Allemagne et d'Italie que viendront les principales recherches sur le pouvoir antitoxique du serum. Nous aurons enfin à rendre compte de travaux hollandais plus subtils qui nous montreront le problème sous un aspect plus complexe encore.

Besredka (11) a eu l'idée d'appliquer à l'accoutumance ses méthodes d'immunisation qui commençaient à faire leur preuve. Il prétendit avoir obtenu une immunisation du lapin contre l'arsenic (on n'ose plus employer ici le terme d'accoutumance) par une technique très simple, celle des injections fractionnées, ou celle de l'injection préventive. Ses lapins supportaient une dose mortelle d'arsenic, pourvu qu'il leur fît 24 heures auparavant une injection d'une très petite dose du même poison. D'une série d'expériences faites dans ce sens, il conclut que l'injection préventive provoque l'apparition dans l'organisme d'une « antiarsénine » qu'il déclare ne pas être un composé arsenical et qui agit sur l'arsenic par l'intermédiaire des leucocytes. Il note en effet que le lapin demeure tout aussi sensible à l'injection intracérébrale d'arsenic et il pense que c'est parce que l'arsenic, introduit par cette voie, est soustrait à l'action des leucocytes. Il reconnaît cependant que l'immunisation ainsi obtenue « reste pénible et faible » par rapport à l'efficacité de l'immunisation contre les toxines.

Mais Morishima (101) répond à Besredka qu'il a sous-estimé la dose mortelle d'arsenic chez le lapin et que cet animal peut supporter, sans aucune préparation, les doses que Besredka lui appliquait après injection préventive. Cloetta vient à son tour contester les résultats de Besredka. Il ne constate pas les différences de réaction leucocytaire entre les animaux accoutumés et non accoutumés que cet auteur avait cru observer.

Les expériences de Besredka nous font sentir une fois de plus la difficulté qu'il y a à déterminer avec précision la dose mortelle d'un poison pour une espèce animale. Cette dose mortelle dépend en grande partie de la vitesse d'introduction du poison. L'expérience ne se vérifie pas seulement avec l'arsenic, mais couramment avec les poisons les plus divers : Une dose qui serait mortelle, si elle était injectée en une seule fois et rapidement, est aisément tolérée quand l'injection est fractionnée ou faite assez lentement, sans cependant que cette lenteur soit telle que l'élimination du poison ait le temps d'intervenir et de nous donner la clef du phénomène. Mais il ne nous semble pas qu'il s'agisse là de véritables cas d'accoutumance, mais bien de désensibilisation. Nous ne pouvons nous défendre de l'idée que l'accoutumance vraie n'apparaît que progressivement après un traitement prolongé. Quoi qu'il en soit le mécanisme de ces phénomènes de désensibilisation ne nous est pas plus connu que celui de l'accoutumance. Peut-être qu'une théorie de cette dernière nous permettra de rapprocher les deux phénomènes.

Les expériences de Calmette (24) sont bien connues : cet auteur injecte à un lapin de l'atropine, puis isole dans son sang le sérum, les globules rouges et les leucocytes. En injectant séparément ces trois portions, il montre que

c'est dans la dernière principalement que se retrouve l'atropine et en conclut que ce sont les leucocytes qui, en fixant l'atropine, donnent au lapin son immunité bien connue à l'égard de cet alcaloïde.

Comme on le voit, cette théorie leucocytaire, n'a jamais été qu'ébauchée. A peine formulée, elle s'est trouvée infirmée par l'expérience et nous ne l'avons citée que pour son intérêt historique et pour l'opposer à la théorie antitoxique.

Théorie antitoxique.

Ici encore nous retrouvons deux époques : celle de la théorie chimique de l'oxydimorphine de Marmé et celle de la théorie sérologique de Gioffredi et de Hirschlaf beaucoup plus récente et qui répond à l'époque héroïque des travaux sérologiques. Cette dernière est de beaucoup la plus intéressante par les idées générales de pathologie auxquelles elle se rattache. Nous avons cru cependant devoir grouper ici ces deux théories parce qu'elles correspondent à une même conception : à savoir, qu'il apparaît dans l'organisme, sous l'influence des injections accoutumantes, une substance antagoniste du poison étudié, soit que cette substance soit un dérivé de ce poison, soit qu'elle soit un produit mystérieux, analogue aux anticorps que suscitent les antigènes. Ici donc on ne suppose plus que le poison cesse d'atteindre à une dose suffisante les cellules qui y sont sensibles, mais bien que ces cellules ont une arme nouvelle pour se défendre contre lui. Gioffredi (52) parle de la « neutralisation » de la morphine par une antimorphine.

Comme le remarque Valenti (151), cette théorie antitoxique a l'avantage de permettre d'expliquer les phénomènes d'abstinence. Mais c'est surtout la spécificité de l'accoutumance que nous avons déjà notée qui a encouragé les auteurs à chercher une solution du problème dans une théorie sérologique. Les phénomènes d'immunité antiinfectieuse naturelle ou acquise présentent les mêmes caractères de spécificité très prononcée et de diversité en apparence anarchique suivant les animaux ou les agents pathogènes et il est tout naturel qu'on ait été conduit à les rapprocher des cas de résistance antitoxique naturelle ou acquise par accoutumance. De même que certains animaux sont naturellement immunisés contre certaines toxines microbiennes qui sont pathogènes pour d'autres, de même, certains animaux sont insensibles à l'action d'un poison qui provoque chez d'autres de graves intoxications. Et de même qu'un animal peut acquérir par vaccination une immunité à l'égard de toxines auxquelles il était primitivement sensible, de même, un organisme peut acquérir, par accoutumance, une résistance à un poison (93). Ce parallélisme n'est cependant pas complet. L'accoutumance présente toujours un caractère relatif sur lequel nous avons déjà insisté et qui la distingue nettement de l'immunité, même si celle-ci n'est pas aussi absolue qu'on l'avait cru

tout d'abord. En outre, l'accoutumance crée un besoin et des symptômes d'abstinence que ne donne jamais l'immunité acquise (93). La résistance antitoxique naturelle elle-même est seulement une tolérance relative et non une insensibilité absolue comme l'a montré Lewin (92) en étudiant la résistance du hérisson à la cantharide ; tandis que l'immunité naturelle contre les toxines est plus absolue.

D'ailleurs, l'extension des notions sur l'immunité aux problèmes de l'accoutumance a été l'œuvre de disciples zélés, mais a été considérée comme une utopie par un des grands maîtres de ces théories nouvelles : Ehrlich (40). Cet auteur pense que seules les toxines, caractérisées par leur labilité et par le temps d'incubation de leur action peuvent provoquer dans l'organisme la naissance d'anticorps et qu'il est vain de vouloir obtenir des sérums antitoxiques contre des poisons inorganiques, des glucosides ou des alcaloïdes.

Le cas le plus typique de la résistance antitoxique naturelle est celui du lapin à l'égard de l'atropine. Lewin (93) a fait absorber par ces animaux en 15 ou 14 jours des doses de belladone correspondant à 3 ou 4 grammes d'atropine. La mort survient bien, mais par cachexie et sans être précédée de symptômes typiques de l'intoxication belladonnée. Hausmann (63) a expérimenté sur la résistance des poules à l'égard de l'arsenic, mais le cas est moins caractéristique, et cet auteur a constaté de grandes variations individuelles de sensibilité. Cette question se rattache étroitement à celle de l'accoutumance par l'explication qu'on a voulu lui donner : à savoir, que la résistance du lapin serait due à une accoutumance ancestrale acquise par des générations de lapins nourries de feuilles de belladone. Cette explication est inadmissible selon Lewin (92) car dans le cas du hérisson cet animal supporte des doses de cantharide que certainement ni lui, ni ses ancêtres n'ont jamais absorbées. Or, on sait que l'accoutumance, contrairement à ce qui se passe pour l'immunité, ne fait jamais qu'atteindre, sans la dépasser, la dose maxima employée pour créer cette accoutumance.

Lewin remarque d'autre part que cette théorie serait contraire à tout ce que nous savons du peu de durée de l'accoutumance qui cesse peu après l'administration du poison. Il suppose donc que l'organisme du hérisson doit posséder naturellement un antidote de la cantharidine. C'est la présence de tels antidotes naturels ou acquis par accoutumance, de nature biologique mystérieuse pour les uns, de nature chimique déterminée pour les autres, que les auteurs ont activement recherchée.

Heymans, dans une revue d'ensemble de la question de l'accoutumance, met à part certains poisons albuminoïdes, le venin de serpent, la ricine, l'abrine, qui paraissent provoquer, comme des toxines, l'apparition d'anticorps dans le sang et qu'il oppose aux glucosides et aux alcaloïdes qui n'en

produiraient pas (70). Mais il s'agit là de poisons qui se rapprochent davantage des toxines que des alcaloïdes, ainsi que le soutient Faust (46) qui a expérimenté avec le venin du naja tripudians. Cet auteur ne disposait malheureusement pas d'une quantité suffisante de ce poison pour la recherche d'un anticorps injectable. Fraser par contre (48) a pu accoutumer au venin de cobra plusieurs animaux et a montré que le sérum de ces animaux, injecté à d'autres, permet à ceux-ci de supporter des doses mortelles de ce poison. Par malheur, Calmette (92) a contesté la spécificité de ce sérum et a obtenu des résultats presque aussi brillants avec un sérum d'animaux immunisés contre l'érysipèle et la rage (25). D'ailleurs, si ces faits devaient demeurer limités aux seuls poisons albuminoïdes dont il vient d'être question, il s'agirait plutôt d'une querelle de mots que d'une théorie de l'accoutumance et ils devraient être classés dans le chapitre de l'immunisation et non dans celui de l'accoutumance. Calmette, en effet, qui a fait des expériences nombreuses et précises avec le venin de nombreux serpents (25), parle avec raison d'immunisation et non d'accoutumance. Il peut être intéressant, à ce propos, de chercher à mettre en lumière les caractères distinctifs de ces deux ordres de phénomènes : En premier lieu, l'accoutumance est toujours relative, comme nous l'avons noté, c'est-à-dire, qu'un animal supporte la dose maxima à laquelle on atteint, par une progression régulière et ininterrompue, mais les phénomènes toxiques reparaissent dès qu'on augmente à nouveau la dose. Il n'en est pas de même de l'immunisation. Ainsi Calmette injecte à ses lapins de très faibles doses de venin ($\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{20}$ de la dose mortelle) puis, après un temps de repos, brusquement le double de la dose mortelle que le lapin supporte parfaitement. C'est par cette méthode qu'il est parvenu à faire supporter par ses lapins une dose de venin de naja tripudians 80 fois plus forte que la dose mortelle. Un second caractère distinctif réside dans ce temps de repos ou d'incubation nécessaire avant l'apparition de l'immunité. L'accoutumance, au contraire, si elle est relative, est immédiate. En troisième lieu, l'immunité dure beaucoup plus longtemps que l'accoutumance. Elle paraît même parfois définitive, tandis que l'accoutumance, apparue plus rapidement, disparaît aussi très vite. Enfin, l'immunité est transmissible par le sérum, tandis que l'accoutumance ne l'est pas, comme on va le voir. Nous avons noté d'autre part que les symptômes d'abstinence ne retrouvent pas d'homologue dans les cas d'immunité.

Ces faits n'en conservent pas moins un réel intérêt comme cas limite, intermédiaires entre ces deux classes de phénomènes. Abordons donc l'examen des expériences relatives à d'autres poisons, notamment à la morphine : C'est Gioffredi qui nous présente les protocoles les plus intéressants. Dans une première série d'expériences (52) il a cherché à obtenir chez le chien un sé-

rum antitoxique, contre divers alcaloïdes. Or, tandis qu'avec des alcaloïdes auxquels le chien ne s'accoutume pas, il n'avait que des échecs, il obtint avec la morphine des résultats sensationnels. Ayant patiemment accoutumé des chiens à la morphine, il préleva leur sérum. Ce sérum injecté à d'autres chiens permettait à ceux-ci de supporter une dose de morphine double de la dose mortelle, tandis qu'une injection de sérum normal demeurait sans action. Ces résultats méritaient confirmation : Au cours de nouvelles expériences, Gioffredi (53) a pu faire supporter au chat une dose de 0,12 à 0,13 gr. par kg. de morphine grâce à une injection de son sérum antimorphine de chien, alors que la dose mortelle chez le chat normal est de 0,05 gr. par kg. La tolérance était donc élevée à plus du double de la dose mortelle, tandis que des témoins injectés avec du sérum normal de chien, n'étaient pas plus résistants à la morphine que des chats non injectés. Or cette action protectrice de son sérum antimorphine se manifestait même quand l'injection de sérum était faite 10 à 15 jours avant l'injection de morphine ! Gioffredi est très catégorique ; il a répété ses expériences avec de nombreuses variantes, injectant son sérum antimorphine par voie intrapéritonéale ou par voie intraveineuse, soit avant, soit même après l'injection de morphine et toujours avec succès. Il ajoute même que « quand la dose employée était la minimum mortelle, il y avait également survivance de l'animal lorsqu'on injectait le sérum trois heures après ». Il est évident que dans ce dernier cas, au moins, l'action protectrice du sérum ne saurait être invoquée, puisque le chat succombe toujours en moins de trois heures à une injection mortelle de morphine. Nous n'avons pas connaissance que d'autres auteurs aient reproduit exactement les expériences de Gioffredi et c'est certainement regrettable, car il y a là des faits dont la vérification s'impose.

Hirschlaf, de son côté (71), a préparé un sérum antimorphine. Il a fait à des lapins des séries d'injections de morphine et a prélevé leur sérum, soit immédiatement après la dernière injection, soit après 2 à 4 semaines d'abstinence. Il l'a appliqué préventivement à des souris et a vu, sous son influence, la dose certainement mortelle de morphine chez cet animal, s'élever de 0,01 à 0,02 gr. par souris, soit de 0,7 à 1,15 gr. p. kg. Chez le lapin, de même, la dose mortelle minima de 0,24 gr. serait élevée à 0,38 gr. p. kg. par une injection préventive de 1 à 5 cc. de sérum antimorphine, alors que chez ces deux animaux une injection de sérum normal est sans influence sur le taux de la dose mortelle. Notons que le sérum prélevé après une période d'abstinence se montre aussi actif que celui qui est prélevé aussitôt après les injections accoutumantes. Sur ce dernier point, les résultats de Hirschlaf s'opposent à ceux de Gioffredi. Mais Hirschlaf n'avait pas seulement des préoccupations scientifiques. Il a appliqué son sérum antimorphine dans un cas d'intoxication

aiguë de l'homme par la teinture d'opium et bien que la dose réelle ingérée fût incertaine, il pense qu'elle correspondait à « un peu plus du double de la dose mortelle » et que la survie était due à son injection de sérum.

Telles sont les expériences que l'on peut invoquer en faveur de cette théorie antitoxique. Biberfeld en a fait à son tour une série, mais il déclare que ses résultats ont été trop inconstants pour qu'il en puisse tirer des conclusions fermes (13).

Par contre, les expériences de Morgenroth, Cloetta et Mirto Ferrai sont demeurées entièrement négatives. Morgenroth (100) conteste d'abord la dose mortelle de morphine chez la souris admise par Hirschlaf. Puis il constate que cette dose se trouve régulièrement élevée par une injection de sérum de lapin normal. Enfin, que le sérum de lapin ou de chèvre qui ont reçu une série d'injections de morphine ne l'élève pas davantage. Cloetta (27) s'est appliqué à reproduire les expériences de Hirschlaf. Sur quatorze expériences, deux seulement concordaient avec celles de cet auteur, tandis que les douze autres demeuraient sans succès. Il en conclut que l'auteur allemand a été victime de coïncidences. Il note, d'autre part, que le fait qu'un sérum puisse conserver 4 semaines un même pouvoir antitoxique est contradictoire à toutes les expériences qu'il a faites sur l'accoutumance.

Lewin, de son côté (95), a démontré que la résistance naturelle de certains animaux à l'égard de certains poisons ne tient pas à la présence dans leur sang d'une substance antitoxique injectable avec le sérum. Il a en vain tenté de prémunir le cobaye contre l'intoxication atropinique par l'injection de sérum de lapin nourri de belladone. C'est à un échec aussi (92) qu'il a abouti en voulant immuniser le cobaye contre le venin de vipère, en lui injectant du sérum de hérisson, longuement traité par ce poison. Même insuccès avec la cantharidine. Claisse et Brouardel (25) n'ont constaté aucune propriété antitoxique dans le sérum d'animaux accoutumés à la morphine et à l'aconitine.

Mais Lewin s'est aussi demandé si l'anticorps recherché, absent du sérum, se trouverait peut-être dans la substance cérébrale et médullaire. Mais là encore, l'expérience l'a contraint à conclure par la négative. Gioffredi lui-même, d'autre part (53), constate que la morphine ne subit aucune destruction en présence de son sérum antimorphine à l'étuve.

On voit que cette théorie de la présence d'un anticorps dans l'organisme de l'animal accoutumé à la morphine est fort controversée et que le moins qu'on en peut dire c'est que l'expérience a donné entre les mains de différents auteurs des résultats trop contradictoires pour qu'on puisse s'y railler.

Une autre théorie antitoxique avait été proposée par Marmé bien avant la découverte des anticorps. Nous allons en rendre compte ici, pour terminer

ce chapitre. Par sa conception chimique simple, elle s'apparente aux théories du premier groupe, si bien que Marmé a été violemment attaqué par Gioffredi lui-même. Les idées de Marmé répondent cependant bien à la définition que nous avons donnée de la théorie antitoxique. Comme Faust, Marmé (97) cherchait la solution du problème de l'accoutumance dans des analyses chimiques des organes et des émonctoires. Mais, tandis que le dosage de la morphine ne lui apportait pas d'indication nouvelle, il fut frappé de constater dans l'organisme atteint d'intoxication morphinique chronique la présence d'un dérivé de ce poison, qui demeurerait absent dans les cas d'intoxication aiguë. Ce dérivé présentait tous les caractères de l'oxymorphine de Pelletier, ou pseudo-morphine de Hesse (69) et que Polsdorff et Broockmann (107) appelèrent oxydimorphine et qui répond à la formule : $\begin{smallmatrix} \text{C}_{17} & \text{H}_{18} & \text{NO}_3 \\ \text{C}_{17} & \text{H}_{18} & \text{NO}_3 \end{smallmatrix}$. La théorie de Marmé a le mérite d'être à la fois une théorie de l'accoutumance et une théorie des symptômes d'abstinence. Il pense en effet que sous l'influence de l'accoutumance il se forme peu à peu au sein de l'organisme de l'oxydimorphine qui protège celui-ci de l'action de la morphine, dont elle est antagoniste, mais qui crée le besoin parce qu'il faut constamment la neutraliser par de nouvelles doses de morphine. Il constate, en effet, qu'une injection d'oxydimorphine reproduit chez l'animal des symptômes semblables aux phénomènes d'abstinence de l'homme. Gioffredi (53) a étudié l'action d'une dose de 0,02 à 0,04 gr. d'oxydimorphine en injection intrapéritonéale chez le chat : vomissements, torpeur, analgésie, perte des réflexes, tachycardie, respiration accélérée, puis narcose. A plus forte dose, convulsions et mort par asphyxie. C'est avec raison que Donath remarque qu'il s'agit de troubles banaux d'intoxication qui ne sauraient être identifiés avec certitude avec les phénomènes d'abstinence (32). Quant à Valenti il prétend que l'oxydimorphine est dépourvue de toxicité (131). Par contre, cet auteur pense bien que les troubles d'abstinence sont dus à la présence dans le sang d'une substance spéciale, car il constate que le sérum de ses chiens accoutumés à la morphine prélevé en période d'abstinence, provoque, s'il est injecté à un chien normal, des troubles analogues aux symptômes d'abstinence de l'homme. Mais ni Gioffredi, ni Hirschlaf n'ont trouvé dans leurs sérums antimorphine trace d'oxydimorphine. Donath (32) n'en a pas trouvé non plus dans l'urine de morphinomanes. Gioffredi, d'autre part, (53) a fait au chat des injections simultanées de morphine et d'oxydimorphine, sans constater par là d'atténuation de la toxicité de la morphine.

Quoi qu'il en soit, aucun autre auteur n'a cherché aussi bien que Marmé à expliquer par une même théorie l'accoutumance et les symptômes d'abstinence. La discussion des hypothèses émises au sujet de ces derniers nous entraînerait trop loin. Citons seulement les conceptions de Rossbach (112) qui

pense qu'au cours de l'accoutumance il se fait une combinaison chimique entre les molécules de l'organisme et celles du poison de sorte que celui-ci est élevé au rang de substance indispensable à la nutrition du corps.

On peut rapprocher de la théorie de Marmé celle de Mc. Guigan et Ross et Tamura (75). Ces auteurs ont admis que la morphine est toujours narcotique et ne produirait jamais d'excitation. Celle-ci, ainsi que les convulsions, seraient dues à un produit d'oxydation de la morphine. Il y aurait donc un certain antagonisme entre ce dérivé et la morphine elle-même. Cette théorie pourrait expliquer la diversité d'action de la morphine suivant les animaux. Mais Joël et Ettinger (76) remarquent qu'elle s'accorde difficilement avec les cas où l'excitation survient d'emblée, d'une façon pour ainsi dire instantanée.

Puisque nous parlons des symptômes d'abstinence, revenons à une expérience de Hirschlaf (71). Cet auteur a injecté de son sérum à des morphinomanes et a pu, grâce à ces injections leur supprimer brusquement la morphine sans voir apparaître de symptômes d'abstinence. Il est vrai qu'il ne s'agissait pas de « grands morphinomanes ». Mais ces conclusions de Hirschlaf sont tout à fait déconcertantes. Il attribue à son sérum des vertus trop contradictoires, puisque ce sérum serait capable de protéger indifféremment les malades de l'intoxication morphinique aiguë ou des symptômes d'abstinence. Cette observation jette un doute sur l'ensemble de la théorie antitoxique. Nous ne pouvons donc, une fois de plus, admettre que ces vues théoriques soient suffisamment confirmées par l'expérimentation.

Théories de Biberfeld.

Pour cet auteur (12) l'accoutumance serait due à une modification de la constitution chimique des organes ou des cellules sensibles au poison étudié. Dans un autre travail (14), il compare l'accoutumance à une sorte de fatigue du cerveau à la suite de sommeils répétés. Cette idée, comme le remarque Rossbach (112) s'accorde avec ce que nous savons du peu de durée de l'accoutumance. Aussitôt la fatigue disparue, le cerveau retrouverait sa sensibilité à l'action du poison. Quoi qu'il en soit, il s'agit là d'hypothèses plutôt que de théories ; on peut même dire que ce sont des explications verbales simples, que c'est remplacer le mot d'accoutumance par celui de fatigue ou de modification de la constitution chimique sans donner à l'esprit aucune satisfaction, ni lui fournir de preuves suffisantes. Nous ne les avons mentionnées ici que pour être complets.

Théorie de l'accoutumance cellulaire.

La même objection que nous venons de faire peut s'appliquer en quelque mesure à cette dernière théorie, car nous dire que l'accoutumance globale tient à une accoutumance de certaines cellules, ce n'est pas nous expliquer le

processus de ce phénomène. Elle mérite cependant une mention spéciale à cause des faits expérimentaux remarquables sur lesquels elle se fonde. Cloetta (27) dit bien que s'il s'y rallie, c'est faute d'une autre explication et à titre provisoire en quelque sorte. L'accoutumance ne serait pas due à une diminution de la quantité de morphine qui vient au contact des cellules sensibles, ni à la présence dans l'organisme d'un antidote de ce poison, mais à une atténuation de la sensibilité propre du protoplasma cellulaire à l'action toxique. C'est la théorie à laquelle se rattache aussi Rübsamen (114) qui conclut de ses recherches que l'accoutumance est due, en partie, à une augmentation de la destruction du poison et en partie à une résistance cellulaire acquise. Comme le remarque Valenti (150) cette théorie est impuissante à nous expliquer les troubles d'abstinence. Mais ce qui fait l'originalité de cette théorie ce sont les faits d'« accoutumance dissociée » sur lesquels elle se fonde et qui ont été surtout étudiés par des auteurs hollandais. Toutes les théories que nous avons passées en revue jusqu'ici étudient l'accoutumance globale de l'organisme, tandis qu'une analyse plus fine nous montre que tous les organes ne s'accoutument pas dans la même mesure. Pour mettre en lumière ces faits, il faut (76) renoncer aux méthodes brutales des doses massives et renoncer ainsi à apprécier l'accoutumance par la survie à des doses mortelles. Il faut se rapprocher des conditions cliniques et étudier avec soin des symptômes moins grossiers que la mort, mais bien plus instructifs.

Van Egmond (38) a étudié l'action de la morphine sur le rythme cardiaque chez le chien. Une dose de 0,04 milligr. par kg. provoque une bradycardie par excitation du pneumogastrique, comme il le démontre par la section de ce nerf ou par injection d'atropine.

Il a ensuite reproduit les mêmes expériences chez le chien accoutumé à la morphine et il a constaté avec étonnement que cette action de la morphine sur le pneumogastrique demeurerait presque inchangée bien que le chien supportât, du fait de son accoutumance, une dose de 0,25 gr. par kg. de morphine. Les expériences demeurèrent négatives chez le lapin. Il a constaté, d'autre part, que le spasme du pylore dû à la morphine, bien qu'atténué par l'accoutumance, subsiste encore dans une certaine mesure. Il en conclut que le centre du pneumogastrique ne s'accoutume pas à la morphine, le centre pylorique s'accoutume mal, tandis que le cerveau s'accoutume bien. Ces faits sont confirmés par Reach (109).

Van Dongen (33) a repris et développé les expériences de van Egmond et il établit une liste des symptômes d'intoxication par la morphine, classés selon leur facilité d'accoutumance : Les premiers disparaissent le plus rapidement au cours de l'accoutumance, tandis que les derniers résistent à celle-ci : Myosis et abolition du réflexe pupillaire à la lumière, vomissement.

défecation, narcose, ralentissement de la respiration, spasme pylorique et enfin, augmentation du tonus du pneumogastrique.

Il constate, d'autre part, que ce tableau n'est pas conforme à celui que l'on peut établir en ordonnant ces symptômes suivant la précocité de leur apparition chez le chien non accoutumé. Il en conclut donc comme van Egmond que les divers centres nerveux ne s'accoutument pas avec la même facilité et il emploie le terme d'immunité tissulaire. Notons avec lui que chez le chien l'action pupillaire de la morphine disparaît très vite avec l'accoutumance, tandis que chez l'homme c'est tout le contraire. Chez le morphinomane une faible dose de morphine suffit à provoquer le myosis. Ce fait est confirmé par Hausmann et montre que cette remarquable dissociation de l'accoutumance n'est pas la même chez l'homme et chez le chien. Les phénomènes pupillaires ont d'ailleurs permis de mettre en évidence d'autres cas d'accoutumance dissociée. C'est ainsi que von Anrep (7) et Rossbach constatent que malgré une accoutumance du chien à l'atropine jusqu'à disparition des convulsions, l'action mydriatique de cet alcaloïde subsistait toujours.

Hausmann s'est appliqué (76) à montrer qu'une élévation de la dose mortelle n'est pas un critère sûr de l'accoutumance et que sans qu'on observe une telle élévation de la dose mortelle il peut exister cependant une « accoutumance fonctionnelle » à l'action narcotique de la morphine. Cet auteur remarque que comme la mort par la morphine survient par convulsions, cela revient à dire que l'organisme s'accoutume mieux à l'action narcotique de la morphine qu'à son action convulsive. C'est ce que le même auteur a démontré chez la grenouille (62). Langer à son tour (84) a constaté que le chien s'accoutume mieux à l'action narcotique de l'héroïne qu'à son action convulsive.

Il note, d'autre part, que si l'on examine soigneusement les protocoles expérimentaux de Bouma (18), on ne peut pas conclure avec cet auteur qu'il n'y ait pas d'accoutumance du chien à la codéïne, mais qu'on peut au contraire remarquer une certaine « accoutumance fonctionnelle » sans élévation de la dose mortelle. C'est encore des faits analogues que Biberfeld (15) a mis en lumière par ses expériences avec l'eucodal et la paracodine chez le chien : disparition rapide de l'action sédative de l'alcaloïde par accoutumance, tandis que son action convulsive demeure constante.

Joël et Ettinger, signalant à nouveau la persistance du myosis chez le morphinomane, vont jusqu'à soutenir que certains appareils se sensibilisent pendant que d'autres s'accoutument (76). Ils remarquent que chez le morphinomane l'alcaloïde n'a plus d'action narcotique, tandis que son action stimulante, euphorique subsiste. De même chez l'animal, alors que la narcose disparaît, les phénomènes d'excitation s'accroissent. Chez le rat aussi, ils

constatent que l'action analgésique de la morphine subsiste malgré l'accoutumance. A la suite d'expériences sur l'accoutumance à l'alcool, Durig (36) constate que les effets « grossiers » de l'intoxication s'atténuent, tandis que les symptômes plus fins comme les effets psychiques restent aussi prononcés. Avec tous ces auteurs, Simon (121) conclut à la certitude des phénomènes d'accoutumance dissociée.

Joël et Arndts (75) ont cherché à en donner une démonstration plus probante encore.

Par une série de sections portant à différents niveaux de l'axe cérébro-spinal du chat ou du lapin, ils ont voulu faire ressortir la part respective qui revient au cerveau supérieur, au cerveau inférieur ou à la moëlle dans l'apparition des symptômes d'intoxication morphinique. Ils paraissent avoir éclairé, par ces expériences, le mécanisme de la diversité d'action de la morphine suivant les animaux. Ils en ont conclu aussi que si le cerveau s'accoutume bien, la moëlle ne s'accoutume pas.

Tels sont ces cas d'accoutumance dissociée. Ils ne nous permettent plus de penser qu'une augmentation de l'élimination ou de la destruction de la drogue, ou la présence d'un anticorps dans le sérum, puissent nous donner une explication complète des phénomènes d'accoutumance. Mais, comme nous le disions au début de ce chapitre, on établit plutôt par là la complexité du problème qu'on n'en donne une explication nouvelle. Une vraie théorie de l'accoutumance devra nous dire pourquoi une cellule acquiert une résistance fonctionnelle à l'égard d'un poison et pourquoi d'autres cellules, du même organisme, ne l'acquièrent pas.

Cette théorie, on le voit, n'a pas encore été formulée et nous pensons avoir justifié dans ce chapitre ce que nous disions au début de ce travail sur l'obscurité qui règne encore sur la nature intime du mécanisme de l'accoutumance.

Avant d'exposer nos propres expériences, nous allons rapidement passer encore en revue les principaux cas d'accoutumance expérimentale à la morphine et à ses dérivés que nous trouvons dans la littérature, afin d'en dégager, en particulier, les données qui peuvent servir de point de comparaison pour l'appréciation de nos résultats.

•

IV. EXPÉRIENCES D'ACCOUTUMANCE SUR LA MORPHINE ET SES DÉRIVÉS

Rappelons tout d'abord la constitution chimique des principaux alcaloïdes dont il est question ici. La morphine est le premier alcaloïde isolé de l'opium en 1817 par Sertürner. Il répond à la formule : $C_{17}H_{17}NO(\begin{smallmatrix} O \\ | \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} H \\ | \end{smallmatrix})$ dont un hydroxyle est phénolique et l'autre alcoolique. C'est par substitution de l'hydroxyle phénolique que nous obtenons l'éther méthylique de la morphine qui est la codéïne et qui existe d'ailleurs dans la nature, puis l'éther éthylique de la morphine, dont le chlorhydrate est connu sous le nom de dionine. De la morphine dérive l'héroïne, ou diacétylmorphine, par substitution d'un groupe acétyle à chacun des deux atomes libres d'hydrogène des deux hydroxyles de la morphine. De la morphine aussi dérive la dilaudide, ou dihydromorphinone, et de la codéïne, la dicodide, ou hydrocodéïnone. De la codéïne enfin dérive aussi l'eucodal, ou dihydrooxycodéïnone.

Schröder (118) déjà avait proposé une classification pharmacodynamique des dérivés alors connus en deux groupes : celui de la morphine, avec l'oxydimorphine, l'héroïne, etc. et celui de la codéïne auquel se rattachent la papavérine, la narcotine, la thébaïne, etc. Le groupe de la morphine est surtout narcotique, tandis que le groupe de la codéïne est surtout convulsivant.

Comment exprimer scientifiquement le degré d'accoutumance obtenu chez un animal ? Nous avons vu que pour beaucoup d'auteurs le critère le plus certain est de faire supporter à l'animal une dose mortelle. Encore faut-il distinguer entre la dose mortelle minima et la dose mortelle certaine. Il y a entre elles de grandes différences. C'est ainsi que Hirschlaf fixe à 0,24 gr. par kg. la dose mortelle minima de morphine chez le lapin, tandis que la dose mortelle certaine s'élève à 0,49 gr. par kg. Ces doses dépendent d'ailleurs de la voie d'introduction, de la vitesse d'injection et de la concentration de la solution injectée. Mais ce critère conduit à utiliser des doses massives qui comportent, comme l'ont souligné Joël et Ettinger (76) leurs inconvénients : Ces fortes doses entraînent vite la cachexie ou un amaigrissement qui faussent les calculs et comme la mort survient par convulsions, elles ne

renseignent que sur l'accoutumance à l'action convulsive de la morphine. On peut aussi avec Biberfeld (13) admettre comme critère l'absence de sommeil à la dose somnifère. Mais chacun sait que le sommeil par la morphine chez l'animal n'est pas profond, sauf à fortes doses, et qu'il suffit d'un peu de bruit pour l'empêcher. La détermination de la dose somnifère est donc très délicate et se heurte à d'importantes variations individuelles. Aussi de nombreux auteurs ont-ils préféré s'en tenir à de petites doses, se rapprochant ainsi des conditions cliniques, et à observer attentivement le comportement général de l'animal. Déjà par cette méthode, si l'on compare les animaux accoutumés à des témoins, on peut constater un contraste assez frappant dans bien des cas pour qu'il force la conviction (76). Mais il s'agit là de notions descriptives qui se prêtent mal à la discussion scientifique et qui sont trop dépendantes des impressions de l'observateur. Aussi a-t-on cherché, sans quitter les petites doses, à choisir des critères plus frappants, comme la disparition ou l'exagération de tel ou tel réflexe : ainsi le réflexe au coup sur la « moustache » de la grenouille (62). Japhé a choisi ce qu'il appelle la narcose minima, c'est-à-dire, l'abolition des réflexes de position. Mais le mieux est certainement de choisir un critère qui se puisse exprimer par un chiffre. C'est ainsi que le même auteur (72) mesure la durée de la narcose. Joël et Ettinger aussi (76) observent l'abolition des réflexes à la douleur, aux coups, aux secousses, aux suspensions, etc. et pour faire appel à une notion de temps qui s'exprime en chiffres, ils mesurent la rapidité d'apparition de la phase d'exication, après ce qu'ils appellent la première narcose qui disparaît au cours de l'accoutumance. Dreser appelle dose efficace la dose minima qui a une influence sur la fréquence respiratoire (34). Cette influence de la morphine sur la respiration est, de beaucoup, le critère le plus commode pour apprécier l'accoutumance par des valeurs mesurables. C'est celui qu'a adopté Gottlieb (54). C'est aussi celui que nous avons choisi. Chez le lapin, il suffit d'une dose très faible de morphine pour provoquer un ralentissement notable de la respiration qu'il est aisé de mesurer sans même toucher à l'animal. Et comme le remarque van Dongen (33) cette action de la morphine sur le centre respiratoire doit bien donner la mesure de l'accoutumance, puisque chez l'homme la mort par la morphine survient par paralysie de ce centre. Cet auteur a enregistré la respiration au kymographion à l'aide d'un masque. Mais la gêne que le masque apporte au lapin peut fausser les résultats de l'expérience. Aussi, dans d'autres expériences, cet auteur a-t-il employé des tambours thoraciques reliés au tambour de Marey. C'est la même technique qu'a adoptée Gottlieb (54) en prenant la précaution de mettre l'animal seul dans une pièce et de le relier par une longue canalisation au kymographion placé dans la chambre voisine, afin que rien ne vienne troubler la quiétude de l'ani-

mal. Celui-ci était simplement placé dans une caisse, sans être contenu d'une façon rigide, dans une position artificielle et inconfortable. Pour notre part, nous avons pensé que les pelottes thoraciques étaient encore une gêne bien inutile et nous avons laissé l'animal entièrement libre. Nous exposerons notre technique avec plus de détails dans le chapitre suivant. Dreser (54) pour bien apprécier l'action de l'héroïne sur la respiration, a noté parallèlement la fréquence respiratoire, le volume d'air inspiré par minute ou par respiration. C'est aussi l'air courant qu'a mesuré Grüninger (58). Si ces divers critères ne donnent pas des renseignements rigoureusement homologues, ils marchent assez de paire pour que nous puissions nous dispenser de la trachéotomie que nécessite cette technique.

Par ailleurs, l'accoutumance à l'héroïne a été peu expérimentée. Le seul travail important sur ce sujet est celui de Langer (84). Cet auteur a traité 6 lapins sans jamais obtenir d'accoutumance. Il est vrai que la durée de ses essais n'a pas dépassé 14 jours. Les doses variaient de 1 à 6 cgr. par lapin. Chez le chien au contraire, il a obtenu en 8 à 19 jours une accoutumance fonctionnelle, c'est-à-dire, la disparition de la narcose sans élévation sensible de la dose mortelle.

Les tentatives d'accoutumance à la codéine et à la dionine, ainsi que celles de Gottlieb (54) avec la dicodide et la dilaudide, ont donné, comme nous l'avons dit, des résultats négatifs ou très incertains. Nous avons cité aussi celles de Biberfeld (15) avec l'eucodal auquel le chien s'accoutume partiellement.

Il nous reste donc à examiner les cas d'accoutumance expérimentale à la morphine. Nous retiendrons ceux qui concernent le chien, parce qu'ils sont les plus typiques et ceux qui concernent le lapin, parce que c'est sur cet animal que nous avons fait nos propres expériences.

Chez le chien.

L'accoutumance du chien à la morphine a été obtenue par de nombreux auteurs. Nous avons déjà signalé avec détails les expériences de Faust (45) qui a pu faire supporter à cet animal plus de 2 grammes de morphine introduite par voie sous-cutanée. Cloetta (27) a obtenu des résultats analogues.

Valenti (131) a fait des injections quotidiennes pendant 50 à 110 jours avec des doses croissantes dont la plus élevée est de 3 grammes 15, soit 0,29 gr. p. kg., et des doses totales jusqu'à 90 grammes !

Biberfeld aussi, sur 7 chiens (13) a obtenu l'accoutumance par des injections progressives presque quotidiennes. A 4 autres chiens (12) il a injecté pendant 25 à 106 jours des doses progressives jusqu'à 2,5 grammes, soit 32 cgr. p. kg. Celui qui a atteint cette dose l'a supportée trois jours de suite avant de mourir de convulsions.

Van Dongen (35) aussi a employé des doses progressives injectées tous les deux jours pendant 71 jours, jusqu'à 20 centigrammes par kg. Avant l'accoutumance, un milligramme par kg. produisait chez son « fox » un ralentissement de moitié du rythme respiratoire, après l'accoutumance, une injection de 180 milligr. par kg. suivie à 40 minutes d'intervalle d'une autre de 20 milligr. par kg. demeuraient sans aucun effet sur ce rythme.

Van Egmond (58) a accoutumé des chiens à supporter, sans narcose ni vomissement, la dose de 0,23 grammes par kg.

Reach (109) a observé aussi l'accoutumance du chien à la morphine, au cours de laquelle il a étudié aux rayons X l'activité du tube digestif. Il a fait pendant 70 jours des injections quotidiennes progressives de 1 à 10 centigr., chez un chien de 5 kg.

Gioffredi (52) a poursuivi ses injections pendant 191 jours et a pu faire supporter à son « braque » de 16 kg. 700 avec seulement une légère narcose, la dose de 3,60 grammes en injection intraveineuse, soit plus du triple de la dose mortelle. A un « setter » (53) de 25 kg. 800 il a fait tous les deux ou trois jours des injections pendant 6 mois, et a pu lui faire supporter la dose formidable de 7,50 grammes en une injection intraveineuse !

Enfin Kaufmann-Asser (79) qui n'a poursuivi ses injections que pendant 17 jours a pu constater cependant une accoutumance fonctionnelle.

Chez le lapin.

Les expériences d'accoutumance du lapin à la morphine sont beaucoup moins concluantes : Quelques auteurs croient à l'accoutumance. Morgenroth (100) a injecté pendant 40 jours des doses progressives sous-cutanées de 2 à 90 centigr. et Hirschlaf (71) qui a tenté l'expérience sur 85 lapins, leur a fait des injections hypodermiques quotidiennes pendant une période variant de 3 semaines à 5 mois. Commencant par 15 milligrammes par dose, il a pu, par des injections quotidiennes atteindre 1 gr. 20 et la dose totale reçue par un lapin atteint 63,61 gr., probablement chez le lapin qui a été traité le plus longtemps, soit en 150 injections, environ. Stark, d'autre part (122), prétend avoir accoutumé des lapins à la morphine par des injections hypodermiques quotidiennes, progressives. Mais ses protocoles sont très insuffisants : il cite trois lapins : le premier est mort avec 7 cgr. à la 14^{me} injection, le second avec 28 cgr. à la 19^{me} injection et le troisième avec 56 cgr. à la 16^{me} injection. Nous ne connaissons malheureusement pas le poids des lapins. Stark nous dit seulement qu'ils étaient de 3 livres « en moyenne ». Quoi qu'il en soit, il ne semble pas que l'auteur ait atteint des doses certainement mortelles et il ne nous donne sur le comportement général de ses lapins que des renseignements trop sommaires.

A ces trois auteurs se joint Gottlieb (54) dont nous parlerons plus loin.

Les expériences de Cloetta ne sont pas concluantes (27). Cet auteur a pourtant eu la patience de poursuivre ses injections pendant 14 mois, mais n'a pas dépassé la dose de 30 centigr. L'auteur, préoccupé du dosage de la morphine dans les organes ne nous dit pas si les symptômes provoqués par ces injections se sont atténués.

Van Dongen (33) qui a si bien réussi à accoutumer le chien n'a eu que des insuccès avec le lapin. C'est aussi à un échec qu'ont abouti les essais de Obersteiner (104) malgré des injections de 15 à 400 milligr. pendant 3 mois. Il n'a pas constaté non plus de symptômes d'abstinence après l'interruption des piqûres. Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer le travail original de cet auteur et Hausmann (65) qui le cite ne nous donne pas plus de détails sur ces expériences. Kaufmann-Asser (79) n'a traité ses lapins que pendant 20 jours, mais n'a pas constaté d'accoutumance. C'est encore en vain que Grüninger (58) a tenté d'accoutumer le lapin à la morphine.

L'accoutumance du lapin à la morphine est donc pour le moins incertaine. Cette différence entre le chien et le lapin doit peut-être être rapprochée de la différence d'action de la morphine sur ces deux animaux. L'injection de morphine ne donne en effet pas du tout les mêmes symptômes chez ces deux animaux (71). Tandis que le chien tout d'abord vomit, défèque, s'agite et présente de la polypnée, puis s'endort, le lapin fait d'emblée de la dépression. Il s'affaisse. Au lieu que son corps soit soutenu comme un pont entre les trains antérieur et postérieur, il prend le décubitus sterno-abdominal, puis allonge nonchalemment ses pattes postérieures (98). L'action de la morphine sur le centre respiratoire est beaucoup plus prononcée chez le lapin que chez le chien. Alors que l'air courant, mesuré par Vollner (133), diminue peu chez le chien, il est réduit des $\frac{6}{7}$ chez le lapin. Dreser fait cependant remarquer (34) que ce fait n'est peut-être pas dû exclusivement à l'inhibition du centre respiratoire, car si le lapin respire moins, c'est qu'il a aussi moins besoin d'oxygène du fait de sa tranquillité. Mais la diminution de l'air courant et le ralentissement de la respiration sont loin d'être deux phénomènes toujours parallèles.

Nous devons mentionner tout spécialement ici, parce qu'elles serviront utilement de point de comparaison pour l'appréciation de nos résultats, les expériences de van Dongen (33) sur la fréquence respiratoire du lapin à la suite de l'injection de morphine : A un lapin normal de 2,500 kg. qui respire 84 fois par minute, cet auteur fait une injection hypodermique de 1 décimilligramme de morphine par kg. sans aucun effet ; 20 minutes plus tard, il lui fait une seconde injection de 4 décimilligr. p. kg. (soit ensemble $\frac{1}{2}$ milligr. p. kg.) et aussitôt le rythme respiratoire tombe à 32. Il s'y maintient jusqu'à

la 60^{me} minute, à laquelle l'animal reçoit une 5^e injection de $^{1/2}$ milligr. p. kg. (soit en tout 1 milligr. p. kg.) et la fréquence de la respiration s'abaisse encore à 24. Ce lapin subit pendant 2 mois une tentative d'accoutumance sans perdre de poids. Une nouvelle expérience donne alors les résultats suivants : Le lapin qui respire 68 fois par minute reçoit une dose hypodermique de $^{1/2}$ milligr. p. kg. et la fréquence de sa respiration tombe aussitôt à 38 jusqu'à la 50^{me} minute. Elle subit donc un ralentissement sensiblement comparable à celui que provoquait la même dose avant la tentative d'accoutumance. Une seconde injection de 20 milligr. p. kg. à la 30^{me} minute abaisse le rythme respiratoire à 12 puis 10.

Ces expériences concordent avec les nôtres. Celles de Gottlieb, par contre, dont le travail (54) est postérieur à nos premières recherches, sont différentes. Cet auteur a fait pendant 49 à 62 jours des injections quotidiennes de morphine ou de ses dérivés à des lapins dont il comptait périodiquement le nombre de respirations par minute, toutes les 5 minutes. Or, alors qu'avec des injections de 5 décimilligr. p. kg. de dicodide, ou de 3 décimilligr. p. kg. de dilauidide, l'abaissement maximum et l'abaissement moyen de la fréquence de la respiration demeurait sensiblement constant, il n'en fut pas de même avec la morphine. Le lapin recevait chaque jour 1 milligramme par kg. de morphine. Le premier jour le ralentissement maximum de la respiration était de 28 %, et le ralentissement moyen de 25 %. Le sixième jour, il tombait respectivement à 17 % et 15 %. Le 18^{me} jour, il était encore à 19 % et 11 %, tandis que le 29^{me} jour il faisait place au contraire à une accélération de la respiration ! Gottlieb en conclut que si l'accoutumance du centre respiratoire du lapin est nulle ou minime à la dicodide ou à la dilauidide, elle est au contraire considérable à la morphine.

Nous reviendrons sur ces résultats et nous les discuterons à propos de l'interprétation de nos propres protocoles. Il nous suffit pour l'instant de conclure ce chapitre en disant que l'accoutumance du chien à la morphine est certaine, tandis que celle du lapin est douteuse. Y a-t-il réellement ou non une accoutumance possible du lapin à la morphine et à ses dérivés et spécialement à l'action de celle-ci sur son centre respiratoire ? Nous allons chercher à éclaircir cette question en rapportant maintenant les résultats de nos expériences. Nous en dégagerons ensuite les indications qu'ils peuvent nous donner dans le problème si complexe de l'accoutumance aux poisons, et de sa théorie.

V. NOS EXPÉRIENCES

Comme nous l'avons dit dans notre introduction, les expériences dont nous allons rendre compte ici ont été entreprises par notre maître, Monsieur le Professeur B. Wiki, en 1922 et 1923. Nous les avons poursuivies sous sa direction en 1924 et 1925. Nous avons suivi en tout point la même technique, de sorte qu'il est légitime de grouper ici tous nos résultats. Monsieur le Professeur Wiki et le lecteur voudront donc bien nous excuser de ne pas marquer, dans les lignes qui suivent, la distinction entre le travail de notre maître et le nôtre.

Toutes nos expériences ont utilisé des lapins qui ont reçu chacun une série d'injections hypodermiques quotidiennes de morphine ou de quelques-uns de ses dérivés. Nous totalisons ainsi 14 séries d'accoutumance que nous numérotons de 1 à 14 et que nous résumons dans le tableau suivant. Nous ne mentionnons donc dans ce tableau que les expériences d'une certaine durée et qui visaient à obtenir une accoutumance et non les injections uniques que nous avons parfois faites à des témoins.

Les chiffres inscrits dans la colonne « a » indiquent le nombre d'injections quotidiennes qu'ont reçues les lapins ; ceux de la colonne « b » le nombre de jours d'abstinence qui ont séparé ces injections quotidiennes d'une nouvelle et dernière injection ; ceux de la colonne « c » le nombre total de jours qu'a duré l'expérience. La colonne des poids à la fin de l'expérience indique les poids le jour de la dernière injection quotidienne, c'est-à-dire avant la période d'abstinence.

Nous avons consacré 2 expériences à la morphine, deux à l'héroïne et deux à la dihydromorphine, trois à l'eucodal et cinq à la dicodide. Si nous avons utilisé ce dernier alcaloïde aussi souvent, cela tient au fait que les expériences 13 et 14 ont été instituées pour contrôler l'expérience 12, dont les résultats nous surprenaient comme on le verra plus loin.

TABLEAU GÉNÉRAL DE NOS EXPÉRIENCES

No	Date		Lapin	Poids		Drogue	Dose	Durée		
				début	fin			a	b	c
1	13 XI 22	au 18 XII 22	A	2200 gr.	2100 gr.	Eucodal	5 milligr. p. kilog.	36		36
2	13 XI 22	au 18 XII 22	B	2000 »	2000 »	Eucodal	8 » » »	36		36
3	17 I 23	au 28 II 23	A	2400 »	1960 »	Héroïne	4 » » »	43		43
4	17 I 23	au 28 II 23	B	2380 »	1860 »	Héroïne	6 » » »	44		44
5	24 V 23	au 2 VIII 23	C	2240 »	2320 »	Morphine	15 » » »	50	21	71
6	24 V 23	au 2 VIII 23	D	2070 »	2200 »	Dihydromorphine	15 » » »	50	21	71
7	17 IX 23	au 3 XII 23	C	3250 »	2470 »	Dihydromorphine	15 » » »	50	28	78
8	17 IX 23	au 3 XII 23	D	2570 »	2460 »	Morphine	15 » » »	50	28	78
9	27 X 24	au 5 I 25	E	2200 »	2840 »	Dicodide	15 » » »	57	13	70
10	27 X 24	au 5 I 25	F	1820 »	2430 »	Dicodide	10 » » »	57	13	70
11	26 I 25	au 9 V 25	E	3150 »	2880 »	Eucodal	10 » » »	104	49	153
12	26 I 25	au 9 V 25	F	2650 »	2410 »	Dicodide	15 » » »	104	49	153
13	6 II 25	au 24 V 25	G	2150 »	2310 »	Dicodide	15 » » »	108	34	142
14	6 II 25	au 24 V 25	H	1910 »	2040 »	Dicodide	15 » » »	108	34	142

Toutes nos expériences sont donc parfaitement comparables entre elles, puisqu'elles ont toutes porté sur la même espèce animale, avec des drogues très proches parentes, à des doses du même ordre de grandeur et avec une même technique. Seule la durée des expériences varie un peu, les dernières ayant été poursuivies plus longtemps que les premières, par précaution. En outre, dès l'expérience 5, nous avons pratiqué après une certaine période d'abstinence une nouvelle injection, pour mettre en évidence la persistance d'une accoutumance éventuelle après l'interruption de l'administration du poison.

Nous avons déjà dit les motifs qui nous ont fait préférer après de nombreux autres auteurs les doses minimales aux doses massives. Ces dernières, trop proches des doses mortelles risquent de compromettre l'état général de l'animal et de fausser ainsi les résultats de l'expérience. De plus, comme la mort par la morphine et ses dérivés ne survient pas par le même processus chez l'homme et chez le lapin, cette méthode des fortes doses ne peut pas nous donner des renseignements très certains. Enfin, en clinique, c'est par de petites doses que l'on obtient l'accoutumance et il est logique de se placer au laboratoire dans des conditions aussi comparables que possible à celles de la clinique. On ne peut cependant pas employer des doses absolument semblables, puisque la sensibilité naturelle des diverses espèces animales à l'égard du poison n'est pas la même. Ainsi la dose de 15 milligrammes par kg. que nous avons utilisée pour la morphine correspondrait chez un homme de 60 kg. à une injection de 90 centigrammes. Cette dose est, il est vrai, souvent administrée à l'homme, mais heureusement pas chez un sujet non accoutumé ! Nous sommes cependant obligés d'employer des doses de cet ordre chez le lapin afin d'obtenir des symptômes appréciables.

Ainsi donc, avec les doses modérées que nous avons utilisées dans toutes nos expériences, l'état général des lapins s'est maintenu toujours bon. On peut constater que dans la moitié de nos expériences nos lapins ont augmenté de poids et que les diminutions n'ont jamais eu de caractère inquiétant. Seuls nos deux lapins traités à l'héroïne (expériences 3 et 4) sont morts spontanément. Dans toutes les autres expériences, les lapins ont si bien survécu que nous avons pu, comme on peut le voir sur notre tableau, souvent utiliser un même animal dans deux expériences successives, séparées naturellement par une période de repos. C'est d'ailleurs intentionnellement que nous avons ainsi interverti nos lapins dans des expériences successives, afin d'éliminer ainsi le facteur « personnel » de l'animal. La femelle F de l'expérience 12 a mis bas, le 24 février 1925, trois petits qui paraissaient normaux et qui auraient sans doute vécu si le mâle ne les avait mangés. Nous sommes donc loin de la cachexie morphinique à laquelle aboutit le morphinome, quand il en vient aux fortes doses.

Les doses que nous avons adoptées ont cependant toujours été suffisantes pour provoquer une symptomatologie très nette et bien appréciable. Elles ont toujours entraîné un sommeil profond d'une demie heure au moins, sans anesthésie au pincement. Elles ont une action considérable sur la fréquence respiratoire.

Avec ces doses, le lapin était toujours revenu à l'état normal après 24 heures, de sorte que nous avons pu pratiquer des injections quotidiennes sans aucune interruption. Ces injections ont été faites dans le tissu cellulaire sous-cutané du dos du lapin. Bien que nous n'ayons jamais pris de précaution spéciale d'asepsie, nous n'avons jamais observé d'accident local inflammatoire. C'est tout juste si la région de la nuque où nous faisons nos injections présentait à la longue quelques nodules indurés, bien que nous ayons fait plus de 160 injections à un même lapin en moins de 7 mois.

Les injections avaient lieu autant que possible à la même heure, et les lapins ne recevaient aucun traitement ni alimentation spéciaux.

Pour apprécier l'accoutumance éventuelle, nous ne nous sommes point bornés à observer l'effet de la première et de la dernière injection. Une fois par semaine au moins, nous avons observé soigneusement nos lapins pendant trois heures à partir de l'injection, notant leur comportement général, leurs attitudes et surtout la respiration.

D'une manière générale et sauf quelques exceptions que nous discuterons plus loin, la marche de l'expérience est toujours la même. Aux doses que nous avons utilisées, le sommeil de la morphine et de ses dérivés est léger. Même quand l'animal dort profondément il suffit d'un peu de bruit pour réveiller un peu l'animal. Pour ce motif, nous nous enfermions seuls avec nos lapins, dans une pièce éloignée du laboratoire. Gardant nous-même la tranquillité la plus absolue, nous observions silencieusement nos animaux. Ceux-ci étaient libres, chacun dans un petit enclos, dans lequel il pouvait se promener à son aise ou dormir dans son attitude favorite. Nous ne savons pas pourquoi d'autres auteurs ont cru devoir employer des pelotes thoraciques, ou contenir étroitement leurs lapins dans des caisses quand il est si simple de compter des respirations à distance, sans apporter aucune gêne à l'animal. Dans les premières minutes, le lapin se promène, ou s'assied, la tête haute, il regarde autour de lui. Puis insensiblement, entre la 5^{me} et la 15^{me} minute, il dodeline de la tête, qui baisse de plus en plus. En même temps le train antérieur s'allonge en avant, glissant sur le parquet. Par petits soubresauts de plus en plus espacés et nonchalants, le lapin cherche à redresser sa position. Le train postérieur s'allonge à son tour et le corps de l'animal, à demi sur le flanc vient au contact du sol. Alors enfin il se décide tout à coup à poser sa tête. Dès lors le lapin observe une immobilité complète, le museau par terre.

le corps en résolution flasque. Il restera ainsi en moyenne de la 30^{me} à la 60^{me} minute, à moins que quelque bruit ne vienne le troubler dans son sommeil, rapidement retrouvé d'ailleurs. Peu à peu la tête se redresse, le lapin se ramasse sur lui-même, ramenant ses pattes sous lui. Après une heure et demie ou deux heures, il s'assied généralement, fait parfois quelque pas, mais conserve encore trois heures après l'injection une allure paresseuse. Ramené dans sa cage, il se laisse faire passivement et lourdement et il ne mange pas avant plusieurs heures.

Ce tableau se reproduit avec monotonie, sauf de rares exceptions, dans presque toutes nos expériences. Nous pouvons dire que nous n'avons jamais observé d'atténuation notable de l'action somnifère du poison, même à la cent huitième injection.

Mais l'appréciation des résultats reste délicate et imprécise à ce point de vue. Il faudrait pour en bien rendre compte disposer de plus de qualités littéraires que scientifiques. De cette abondance descriptive se dégageraient difficilement des conclusions claires. Aussi avons-nous cherché comme beaucoup d'autres auteurs, à déterminer un critère commode de l'état d'intoxication de l'animal, critère susceptible d'être exprimé mathématiquement et de permettre l'établissement de graphiques.

La durée du sommeil, ou la rapidité de son apparition ne sauraient nous satisfaire à cet égard. Souvent le lapin se réveille un peu, pour retomber bientôt dans un sommeil profond. Le réveil est parfois assez brusque, parfois progressif. La précision mathématique ne serait qu'un trompe-l'oeil : elle exprimerait par des chiffres absolus une notion vague.

Nous trouvons au contraire un critère extrêmement pratique dans la fréquence respiratoire. Aux doses que nous avons employées, l'action du poison sur ce rythme est très marquée. On voit parfois le lapin le ralentir jusqu'à ne respirer qu'une seule fois par minute, alors qu'au début de l'expérience, il respire toujours plus de 100 fois dans le même laps de temps. De plus cette méthode permet de suivre l'animal pendant toute l'expérience de sorte qu'une modification momentanée de la fréquence respiratoire se trouve amortie dans la série des chiffres obtenus. En choisissant comme abscisses les minutes à partir de l'injection et comme ordonnées les nombres de respirations par minute, on peut aisément construire pour chaque observation une courbe. L'examen de ces courbes donne une vision claire et directe du comportement respiratoire du lapin pendant les trois heures d'observation. Le caractère exceptionnel de quelques variations momentanées de la fréquence respiratoire se marque ainsi nettement et ne vient point induire en erreur.

Nous avons établi pour chaque observation de chacun de nos lapins une telle courbe. Leur allure générale est assez semblable : nous voyons d'abord

une rapide chute de la fréquence des respirations pendant les dix minutes qui suivent l'injection. Suivant la drogue et la dose employée cet abaissement varie. Il passe le plus souvent de 100 et plus respirations par minute, à 20 ou 30. Parfois il descend jusqu'à 10 ou même 1 ; rarement il reste à 40. Nous reviendrons plus loin sur la comparaison de l'action des divers alcaloïdes. De la 10^{me} à la 30^{me} minute, le chiffre demeure peu changé, parfois remonte un peu, pour revenir à un nouveau minimum. Puis, peu à peu, à partir de la fin de la première heure, la fréquence respiratoire se relève très lentement. A la fin de la troisième heure, elle demeure encore basse et dépasse rarement 50 à la minute.

Mais ces courbes, si elles sont précieuses pour apprécier l'effet des injections et pour le comparer aux diverses époques d'une expérience, ont pourtant leur inconvénient : c'est leur nombre. Il nous est matériellement impossible de les reproduire dans ce travail puisqu'il y en aurait plus de 200 ! D'ailleurs une telle abondance de graphiques dérouterait plus qu'elle n'orienterait. On comprend dès lors que nous nous soyons préoccupés de rechercher un moyen d'exprimer une courbe entière au moyen d'un seul chiffre, moins encombrant que cette courbe, mais qui rende compte assez fidèlement du comportement respiratoire du lapin à un jour déterminé. Le calcul de ce nombre est chose délicate. Le plus simple semble être de noter le nombre minimum de respirations par minute qu'a atteint un animal au cours d'une observation. Mais on doit faire à ce procédé de sérieuses critiques : D'abord pour beaucoup d'expériences ce nombre est très bas, de sorte que son ordre de grandeur est tel qu'il est fortement influencé par la moindre variation fortuite. Ensuite il est évident que nous ne pouvions compter les respirations sans aucune interruption, mais seulement périodiquement à petits intervalles. Suivant que nous avons justement observé notre lapin au moment où il atteignait son vrai minimum ou non, nos chiffres sont vrais ou faux. Enfin nous perdons l'intérêt réel que présentaient nos courbes de rendre compte du comportement général du lapin pendant l'ensemble de l'observation et non seulement à un instant déterminé. Notons enfin que ce minimum est atteint à un moment très variable à partir de l'injection. Il n'est donc pas très légitime d'en faire notre critère. Un lapin peut pendant quelques minutes seulement avoir un rythme respiratoire très abaissé, sans que nous soyons en droit de le considérer comme plus fortement influencé qu'un autre lapin, dont le minimum est moins bas, mais dont la période de ralentissement respiratoire est plus prolongée et plus régulière.

Il faut donc que le nombre que nous cherchons soit à la fois influencé par l'abaissement de la fréquence respiratoire et par la durée de cet abaissement. Il y a un moyen simple d'obtenir un tel nombre : c'est de calculer la surface des

courbes que nous avons dessinées, la surface comprise entre les axes des x et des y et la ligne brisée de la courbe, c'est-à-dire de calculer l'intégrale de la courbe. Il est évident que cette intégrale est d'autant plus petite que la respiration du lapin a été plus ralentie et ralentie pendant plus longtemps. Par ce procédé, nous pouvons donc bien dire que nous exprimons le comportement du lapin pendant l'ensemble d'une observation et non plus sa fréquence respiratoire d'un instant.

Il ne faut cependant pas méconnaître les dangers de tels systèmes mathématiques. Ils demandent à être contrôlés par le bon sens. Si nous nous y rallions, c'est parce que nous constatons qu'ils demeurent en harmonie avec nos impressions « cliniques » en quelque sorte. Il y a un écueil surtout dans notre calcul des intégrales : c'est que la surface de la courbe, dans les premières et dernières minutes de l'observation, du fait de la fréquence respiratoire élevée à ce moment, est considérable par rapport à celle de la partie moyenne de la courbe. Or c'est justement cette partie moyenne qui nous intéresse, au moment du maximum d'effet du poison et qui risque d'être trop amortie par les énormes surfaces des deux bouts de la courbe. Il est donc indispensable pour éviter cet écueil d'éliminer ces deux bouts de la courbe. On peut tâtonner sur les limites à donner à la surface que nous conservons pour nos calculs : nous en avons retenu à titre d'exemple deux : de la 10^{me} à la 120^{me} minute et de la 20^{me} à la 80^{me} minute. Pour apprécier la valeur comparative de ces divers critères : minima, intégrales 10-120 minutes, intégrales 20-80 minutes, nous avons établi pour toutes nos expériences des courbes superposées (voir notre figure 1). Ces trois courbes ont généralement une marche comparable, mais sont cependant parfois discordantes. Il semble pourtant, à les bien étudier, que c'est la courbe des intégrales 20-80 minutes qui nous donne l'expression la plus fidèle du comportement respiratoire du lapin pendant une séance. C'est donc par ce procédé que nous avons construit les courbes que l'on trouvera plus loin (figures 2 à 6). Nous allons cependant donner à titre documentaire le tableau général des chiffres obtenus par les trois procédés mentionnés.

Quand on calcule, comme nous l'avons expliqué, l'intégrale de chaque courbe primitive, on multiplie des nombres de respirations à la minute par des minutes : on obtient donc un nombre absolu de respirations.

En effet, ce que nous appelions intégrale de la 20^{me} à la 80^{me} minute n'est pas autre chose que le nombre total de fois que le lapin a respiré pendant cette heure, nombre recalculé approximativement. Approximativement, en effet, car ce nombre ne serait exact que si les fréquences respiratoires affectaient une répartition linéaire rigoureuse entre les divers temps où nous avons compté les respirations.

C'est donc sous le titre de respirations de la 20^{me} à la 80^{me} minute, et de respirations de la 10^{me} à la 120^{me} minute que nous présentons ces chiffres dans le tableau ci-dessous. En admettant que le lapin ait respiré sans injection 100 fois à la minute, le nombre total des respirations serait de $60 \times 100 = 6000$ pour la période 20-80 minutes, et de $110 \times 100 = 11000$ pour la période 10-120 minutes. Nous avons admis ces chiffres comme maximum, c'est-à-dire que quand la respiration demeurerait supérieure à 100, nous avons pris ce nombre pour nos calculs, de peur que de trop grands nombres ne viennent fausser nos résultats et nous imposer pour l'établissement de nos courbes une échelle à laquelle les variations les plus intéressantes deviennent imperceptibles. On trouvera donc ci-dessous l'ensemble de nos résultats : La colonne « M » est celle des minima, la colonne « m » est celle des minutes auxquelles ces minima ont été observés. Quand ces minima ont été atteints plusieurs fois par le lapin, c'est la première minute à laquelle ils ont été observés qui est notée dans cette colonne « m ». La colonne « T° » est celle des températures ambiantes.

TABLEAUX DÉTAILLÉS DE NOS EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE 1

Eucodal 5 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	T°
		10-120'	20-80'			
13 XI 22	1	3381	1127	12	30	18-20°
15	3	3072	1116	12	27	»
17	5	2562	1156	11	28	»
20	8	3268	1112	10	27	»
24	12	3622	1468	18	31	»
27	15	3952	1732	24	19	»
30	18	2671	1111	15	30	»
4 XII 22	22	2904	1159	12	31	»
7	25	2269	979	12	35	»
11	29	2353	898	13	38	»
18	36	2882	1232	10	29	»

EXPÉRIENCE 2

Eucodal 8 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	T°
		10-120'	20-80'			
13 XI 22	1	3094	1155	13	28	18-20°
15	3	2802	1090	12	10	»
17	5	2713	1240	6	16	»
20	8	2298	797	8	29	»
24	12	2666	916	10	50	»
27	15	3268	1250	8	17	»
30	18	2786	1020	12	20	»
4 XII 22	22	2523	994	8	17	»
7	25	2779	1057	10	20	»
11	29	2754	1001	8	30	»
18	36	2340	1035	8	27	»

EXPÉRIENCE 3

Héroïne 4 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	T°
		10-120'	20-80'			
17 I 23	1	1867	810	9	15	18-20°
19	3	1641	760	7	12	»
22	6	1275	545	8	10	»
25	9	2304	933	7	30	»
31	15	2024	759	8	30	»
5 II 23	20	1617	618	5	22	»
9	24	2322	996	12	39	»
12	27	2320	949	8	10	»
16	31	1623	705	7	29	»
19	34	1456	586	4	19	»
21	36	1654	608	8	28	»
28	43	1832	705	5	17	»

EXPÉRIENCE 4

Héroïne 6 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	T°
		10-120'	20-80'			
17 I 23	1	1333	790	2	10	18-20°
19	3	1144	629	5	11	»
22	6	1628	852	4	10	»
25	9	2015	776	4	12	»
31	15	2685	1456	6	10	»
5 II 23	20	2436	1319	5	10	»
9	24	1788	883	3	10	»
12	27	1723	797	5	13	»
16	31	1298	557	5	10	»
19	34	1969	944	6	11	»
21	36	1632	737	4	13	»
28	43	3500	2110	6	10	»
1 III 23	44	1509	766	3	10	»

EXPÉRIENCE 5

Morphine 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	T°
		10-120'	20-80'			
24 V 23	1	2689	1138	16	85	18-30°
25	2	2313	1220	9		»
28	5	3186	1373	15	66	»
4 VI 23	12	2152	1042	12	72	»
8	16	3274	1732	14	60	»
14	22	3028	1201	14	60	»
22	30	2999	1694	14	52	»
28	36	2621	1187	12	65	»
3 VII 23	41	3385	1554	10	68	26°
4	42	5940	3720	26		28°
9	47	11000	6000	120		30°
10	48	9800	5360	72		29°
11	49	11000	6000	150		30°
12	50	11000	6000	120		31°
21 jours d'abstinence						
2 VIII 23	51	8571	4957	64	89	23°

EXPERIENCE 6

Dihydromorphine 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	To
		10-120'	20-80'			
24 V 23	1	2252	1079	14	36	18-20°
25	2	3833	2154	14		»
26	3	4820		20		»
28	5	3112	1483	14	75	»
4 VI 23	12	2864	1413	15	72	»
8	16	2527	1230	16	83	»
14	22	3822	1831	16	61	»
22	30	3799	1672	15	58	»
28	36	3104	1355	13	45	»
3 VII 23	41	5154	2686	20	68	26°
4	42	6427	3722	40		28°
9	47	8585	4905	45	70	30°
10	48	9287	5977	45		29°
11	49	11000	6000	120		30°
12	50	11000	6000	150		31°
21 jours d'abstinence						
2 VIII 23	51	2257	964	10	77	23°

EXPERIENCE 7

Dihydromorphine 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	To
		10-120'	20-80'			
17 IX 23	1	3906	2102	18	92	20°
21	5	2717	1211	10	94	17°
27	11	2557	1017	8	61	20°
3 X 23	17	2001	642	8	30	20°
8	22	2375	955	10	40	14°
15	29	2241	828	9	55	21°
22	36	1647	711	8	40	19°
26	40	1796	769	8	75	21°
31	45	1446	602	7	60	20°
5 XI 23	50	1069	470	6	76	19°
28 jours d'abstinence						
3 XII 23	51	1311	536	6	48	16°

EXPÉRIENCE 8

Morphine 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	T°
		10-120'	20-80'			
17 IX 23	1	3735	2137	13	99	20°
21	5	2817	1194	13	68	17°
27	11	3196	1462	12	73	20°
3 X 23	17	3514	1547	17	38	20°
8	22	3755	1774	19	33	14°
15	29	3085	1899	14	43	21°
22	36	3513	1534	14	56	19°
26	40	3658	1658	14	51	21°
31	45	3544	1485	14	79	20°
5 XI 23	50	3273	1413	12	55	19°
28 jours d'abstinence						
3 XII 23	51	1827	728	5	70	16°

EXPÉRIENCE 9

Dicodide 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	T°
		10-120'	20-80'			
27 X 24	1	1502	677	8	23	
28	2	1393	634	8	22	23°
31	5	1716	861	12	15	20°
5 XI 24	10	2443	1195	14	17	20°
10	15	1116	406	8	27	21°
17	22	2223	1055	12	10	15°
24	29	2047	968	12	20	
1 XII 24	35	1997	1049	14	22	17°
8	42	1963	1024	12	11	18°
16	50	2055	1073	12	12	15°
19	53	2675	1402	12	15	16°
23	57	2975	1789	16	10	15°
13 jours d'abstinence						
5 I 25	58	1989	1028	12	17	17°

EXPÉRIENCE 10

Dicodide 10 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	To
		10-120'	20-80'			
27 X 24	1	3302	1507	16	43	
28	2	3034	1410	20	44	23°
31	5	4062	1755	24	16	20°
5 XI 24	10	3710	1767	25	62	20°
10	15	3174	1312	20	13	21°
17	22	3976	1775	20	31	15°
24	29	3972	1854	24	14	
1 XII 24	35	5291	2004	24	33	17°
8	42	3506	1681	24	41	18°
16	50	4127	1898	24	22	15°
19	53	4516	1938	24	36	16°
23	57	4857	1848	24	28	15°
13 jours d'abstinence						
5 I 25	58	3383	1616	24	43	17°

EXPÉRIENCE 11

Eucodal 10 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	To
		10-120'	20-80'			
26 I 25	1	1235	525	4	33	15°
28	3	1140	508	6	23	16°
4 II 25	10	1198	475	5	50	21°
5	11	1509	604	8	28	20°
6	12	1625	817	8	25	20°
9	15	1976	744	5	27	17°
12	18	1663	637	6	25	
18	24	1742	779	10	37	21°
25	31	1772	698	7	40	18°
4 III 25	38	2025	976	12	36	
11	45	1285	599	7	28	19°
18	52	1878	842	9	39	19°
25	59	2074	1246	14	34	18°
1 IV 25	66	2549	1205	16	26	24°
8	73	1463	566	8	18	16°
15	80	2169	1106	12	43	18°
22	87	1375	950	8	20	21°
29	94	2564	1327	16	23	20°
7 V 25	102	1532	666	6	26	23°
9	104	1398	616	6	26	18°
49 jours d'abstinence						
27 VI 25	105	2267	1132	3	17	18°

EXPÉRIENCE 12

Dicodide 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	To
		10-120'	20-80'			
26 I 25	1	2763	1360	16	79	15°
28	3	3079	1599	20	23	16°
4 II 25	10	6978	4160	45	121	21°
5	11	7505	3474	34	111	20°
6	12	9907	4817	40	75	20°
7	13	4570	2247	36	25	
9	15	3992	1919	24	67	17°
12	18	4285	2410	32	56	
18	24	5101	2716	32	50	21°
25	31	4055	2383	24	40	18°
4 III 25	38	4854	2498	28	36	
11	45	3998	2120	28	38	19°
18	52	3986	2202	28	39	19°
25	59	4712	2433	30	44	18°
1 IV 25.	66	4076	1919	28	81	24°
8	73	4243	2230	36	45	16°
15	80	4091	2080	28	43	18°
22	87	4187	2672	32	75	21°
29	94	5714	2820	36	58	20°
7 V 25	102	5449	2886	26	75	23°
9	104	4665	2331	32	38	18°
49 jours d'abstinence						
27 VI 25	105	3132	1695	8	37	18°

EXPÉRIENCE 13

Dicodide 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	To
		10-120'	20-80'			
6 II 25	1	8786	3817	30	30	20°
7	2	4210	2297	32	60	
9	4	4642	2365	30	57	17°
12	7	4148	2066	24	40	
18	13	4528	2120	24	65	21°
25	21	3235	1605	24	40	18°
4 III 25	27	4136	2088	28	36	
11	34	3641	1708	20	63	19°
18	41	4307	2343	24	89	19°
25	48	4376	2404	30	34	18°
1 IV 25	55	4614	2163	30	41	24°
8	62	4559	2390	22	30	16°
15	69	5634	2652	32	28	18°
22	76	6497	3695	42	75	21°
29	83	5613	3019	34	78	20°
7 V 25	91	6088	2999	36	59	23°
9	93	4218	2164	30	59	18°
16	100	4932	2776	30	53	24°
24	108	6215	3365	30	60	19°
34 jours d'abstinence						
27 VI 25	109	4707	2350	30	17	18°

EXPÉRIENCE 14

Dicodide 15 mgr. par kg.

Date	Inj. No	Respirations		M.	m.	To
		10-120'	20-80'			
6 II 25	1	2438	1210	18	52	20°
7	2	2825	1440	22	60	
9	4	2841	1441	24	19	17°
12	7	2484	1307	20	7	
18	13	3543	1670	20	37	21°
25	20	3132	1451	16	40	18°
4 III 25	27	3075	1423	20	27	
11	34	3330	1602	20	28	19°
18	41	3076	1340	20	39	19°
25	48	3326	1628	24	54	18°
1 IV 25	55	3033	1413	20	41	24°
8	62	3486	1545	20	30	16°
15	69	3692	1732	24	28	18°
22	76	2577	1312	20	55	21°
29	83	2518	1253	18	58	20°
7 V 25	91	2935	1525	24	38	23°
9	93	2933	1302	20	38	18°
16	100	2762	1530	24	13	24°
24	108	3520	1725	24	30	19°
34 jours d'abstinence						
27 VI 25	109	3069	1462	16	37	18°

Nous avons maintenant les matériaux nécessaires à la construction de nouvelles courbes qui représentent le comportement respiratoire non plus seulement pendant une seule séance d'observation, mais dans l'ensemble de l'expérience depuis la première jusqu'à la dernière injection. Nous les établissons en prenant pour abscisses les dates d'observations et pour ordonnées les chiffres du tableau ci-dessus. Nous avons construit pour chacune de nos expériences une courbe des minima, une courbe des respirations de la 10^{me} à la 120^{me} minute, et une courbe des respirations de la 20^{me} à la 80^{me} minute. L'étude comparée de ces courbes (exemple : fig. 1) nous a permis de conclure que c'est la dernière de celle-ci qui est la plus suggestive. C'est donc seulement celle-ci que nous reproduisons plus loin pour l'ensemble de nos expériences (fig. 2 à 6).

Nous pourrions maintenant faire sur ces nouvelles courbes les mêmes calculs que sur les anciennes c'est-à-dire, en calculer les surfaces et obtenir ainsi les intégrales des courbes d'intégrales. Le chiffre ainsi obtenu nous don-

nerait l'effet moyen d'une dose déterminée d'un alcaloïde sur un lapin et nous permettrait donc de comparer l'action des divers alcaloïdes employés. Mais dans ce travail de comparaison, il faut tenir compte de la sensibilité propre de chaque lapin. Cette sensibilité individuelle varie dans de telles proportions que des calculs aussi précis seraient ridicules. Nous nous sommes donc contentés pour nous donner une idée de l'effet comparé des divers alcaloïdes sur la fréquence respiratoire du lapin, de faire pour chaque expérience, la moyenne des « minima » qui sont portés dans la colonne M de notre tableau. Nous donnons dans la table ci-dessous ces moyennes. Nous avons naturellement dans leur calcul fait abstraction des variations exceptionnelles de fréquence respiratoire sur lesquelles nous allons nous expliquer en détails plus loin et qui auraient faussé nos résultats.

Expérience	Drogue	Dose	Moyenne des minima
N ^o 3	Héroïne	4 mgr. p. Kg.	7 $\frac{1}{2}$
» 4	Héroïne	6 » » »	4 $\frac{1}{2}$
» 1	Eucodal	5 » » »	13 $\frac{1}{2}$
» 2	Eucodal	8 » » »	9 $\frac{1}{2}$
» 11	Eucodal	10 » » »	8 $\frac{1}{2}$
» 5	Morphine	15 » » »	14
» 8	Morphine	15 » » »	14
» 6	Dihydromorphine	15 » » »	15 $\frac{1}{2}$
» 7	Dihydromorphine	15 » » »	9
» 10	Dicodide	10 » » »	22 $\frac{1}{2}$
» 9	Dicodide	15 » » »	12
» 12	Dicodide	15 » » »	29
» 13	Dicodide	15 » » »	29
» 14	Dicodide	15 » » »	20 $\frac{1}{2}$

Ce tableau met tout d'abord en évidence l'importance des variations individuelles de sensibilité des divers lapins auxquelles nous venons de faire allusion : en effet, si les deux expériences avec la morphine donnent une même moyenne, il n'en est pas de même des deux expériences faites avec la dihydromorphine dont les moyennes sont respectivement de 9 et de 15 $\frac{1}{2}$, ni des 4 expériences faites avec la dicodide à la dose de 15 milligrammes par kg. et dont les moyennes sont très dissemblables : 12 ; 20 $\frac{1}{2}$; 29 ; 29.

Malgré ces variations individuelles, ce tableau nous permet cependant de comparer l'effet des divers alcaloïdes : c'est, de toute évidence l'héroïne qui abaisse le plus la fréquence respiratoire du lapin. Vient ensuite l'eucodal,

dont l'effet est intermédiaire entre celui de l'héroïne et celui de la morphine, mais plus proche de l'héroïne que de la morphine. Nos résultats concordent ici avec ceux de Biberfeld (15). La dihydromorphine a une action assez semblable à celle de la morphine. Enfin c'est la dicodide qui se montre la moins active sur la respiration du lapin.

Nos résultats viennent donc confirmer par une nouvelle méthode les nombreux travaux de Mayor et de ses élèves, Monod, Teyssie et Wiki au laboratoire de thérapeutique expérimentale de Genève.

Revenons maintenant à notre tableau détaillé et à nos figures 2 à 6 qui en sont l'expression graphique. Notons à ce propos que nos figures n'ont pas d'autre but que de donner au lecteur une vue d'ensemble sur le comportement respiratoire de nos lapins. Nous avons donc évité de les surcharger de cotes. Le lecteur soucieux de précision n'aura qu'à consulter nos tableaux détaillés de chaque expérience ci-dessus où il trouvera plus de renseignements que nous n'aurions pu en mettre sur nos figures et dont les colonnes « Inj. N° » et « Respiration 20-80' » ont servi à leur construction, la première pour les abscisses, la seconde pour les ordonnées. L'échelle de ces figures a été choisie de telle façon que les oscillations sautent aux yeux, tout en conservant aux figures des dimensions restreintes qui permettent une vue d'ensemble. Cette échelle est d'ailleurs la même pour toutes les figures pour les abscisses; pour les ordonnées, elle est la même pour toutes les figures, sauf pour la figure 1 dans laquelle les échelles des trois courbes « a, b et c » ont été choisies de façon à rapprocher ces courbes et permettre leur comparaison visuelle. Toutes les quantités de même ordre sont donc graphiquement comparables sur nos figures. Le lecteur voudra bien s'y reporter maintenant pour suivre la discussion de nos résultats :

Nous constatons tout d'abord que le comportement respiratoire du lapin est susceptible de varier dans des limites assez importantes d'une séance à l'autre. Le meilleur exemple en est donné par la courbe de l'expérience 4 (fig. 3) qui s'élève à l'avant-dernière injection à 2110 respirations, pour retomber le lendemain à 766 respirations. On peut cependant objecter que dans ce cas une telle variation de sensibilité est en relation avec l'affaiblissement de l'état général du lapin, puisque celui-ci est mort deux jours après. Mais cet exemple n'est pas unique. Nous en trouvons plusieurs autres, ainsi l'expérience 8 (fig. 2) où la première injection donne 2157 respirations, tandis que 4 jours après, la 5^{me} injection donne 1194 respirations. La plupart des courbes donnent des oscillations irrégulières, comme l'expérience 13 (fig. 6) par exemple aux oscillations considérables, allant de 1605 à 5817, soit du simple à plus du double. Nous ne pourrions donc admettre que l'accoutumance soit en cause, que si nous constatons des variations d'un ordre

de grandeur supérieur à ces oscillations normales. Nous ne rencontrons de telles variations que dans trois courbes : expériences 5, 6 et 12. Avant de les analyser, jetons encore un coup d'œil sur l'ensemble des courbes. Nous constatons qu'en général l'injection faite après une certaine période d'abstinence abaisse plus la respiration que la dernière injection de la série. Mais cela n'est même pas vrai de tous les cas. Les expériences 7 et 11 y font exception. Il s'en faut d'ailleurs de beaucoup que la dernière injection de la série soit celle qui provoque le plus faible ralentissement respiratoire. Parfois même, expérience 7, 8 et 13, c'est la première injection qui a la plus faible action sur la respiration ! Nous devons donc conclure, en réservant les courbes 5, 6 et 12, que dans aucune des 11 autres expériences nous ne constatons de signe d'accoutumance.

Il nous reste donc à discuter les courbes des expériences 5, 6 et 12. Notons tout d'abord que dans chacune de ces trois expériences nous avons employé une autre drogue : la morphine dans l'expérience 5, la dihydromorphine dans l'expérience 6, et la dicodide dans l'expérience 12 ; et qu'avec chacune de ces drogues, nous avons fait au moins une autre expérience dont la courbe ne présente nullement les mêmes caractères. Seules les expériences 5 et 6 (fig. 3 et 4) présentent une forte ascension de la courbe dans les dernières injections. Nous les étudierons tout à l'heure. Dans la courbe 12, au contraire (fig. 6), le « clocher » survient peu après le début de l'expérience, entre les 10^{me} et 12^{me} jours, tandis que toute la suite de la courbe, jusqu'au 104^{me} jour demeure inférieure à ce clocher. Si donc celui-ci devait être considéré comme un effet de l'accoutumance, il faudrait expliquer pourquoi celle-ci aurait disparu par la suite. Il apparaît au contraire comme certain qu'il s'agit là d'un accident, d'une résistance temporaire du lapin à l'égard du poison. Pendant l'expérience elle-même nous avons été frappés de cette particularité, mais l'examen du lapin ne nous a rien révélé d'anormal. Sa santé est demeurée en apparence absolument normale. Sa température ne s'est pas modifiée pendant ces quelques jours. C'est le caractère étrange de cet « accident » qui nous a incités à instituer les expériences de contrôle 13 et 14, avec la même drogue et les mêmes doses. Mais ces expériences de contrôle n'ont rien présenté de comparable à la courbe 12. On peut même remarquer que la fréquence respiratoire du lapin G après sa première injection de l'expérience 13 (fig. 6) n'est pas très inférieure à la fréquence insolite de l'expérience 12 que nous discutons maintenant. Si donc cette fréquence est bien « insolite », elle n'est cependant pas d'un ordre de grandeur très différent des oscillations banales. Notons d'autre part, bien qu'on ne puisse pas, croyons-nous, en tirer de conclusion certaine, que cette première injection de l'expérience 13 et la 12^{me} de l'expérience 12 (maximum de l'expé-

mence 12) ont eu lieu le même jour. Il convient enfin de se rappeler que la temelle F de l'expérience 12 devait mettre bas, trois semaines après, trois petits. Devons-nous chercher la l'explication du « clocher » de la courbe 12 ? Nous ne saurions l'affirmer. On pourra constater aussi sur nos protocoles que les minima n'étaient pas seulement élevés, mais aussi fortement retardés. Ainsi donc la cause de cette résistance temporaire de notre lapin F entre le 4 et le 6 février 1925, nous échappe, mais son caractère accidentel ne saurait être mis en doute. Nous devons insister là-dessus, car si nous avions arrêté la notre expérience et si nous n'avions multiplié les contrôles, nous aurions pu nous aussi, comme M. Gottlieb (54) croire à une accoutumance du lapin, et mieux que lui, l'avoir obtenue en 10 jours ! Car l'atténuation de sensibilité qu'il a constatée est du même ordre que la nôtre.

Restent les expériences 5 et 6 : ce qui frappe tout de suite, c'est qu'elles ont eu lieu en même temps. Si donc nous les superposons, comme dans la figure 7, nous voyons que leur ascension est simultanée, à partir du 4 juillet 1925. Cette seule constatation doit déjà nous faire penser que cette ascension de la courbe tient à des circonstances extérieures aux lapins et non à une atténuation de leur sensibilité au poison. Cette cause extérieure, elle doit résider, en toute évidence dans la température ambiante à cette époque de canicules. C'est en effet dès que celle-ci a dépassé 28° que les courbes ont brusquement monté. Nous avons dessiné dans la figure 7 la courbe des températures, et nous pouvons constater sa concordance avec celles des expériences. Depuis cette époque, nous avons eu l'attention attirée sur l'importance de cette température ambiante et nous l'avons notée. Elles sont mentionnées dans la dernière colonne de notre tableau. Nous l'avons reproduite en courbe sur nos graphiques d'étude et nous avons pu constater l'évidence de son influence sur les oscillations de nos courbes. Toutefois cette influence n'est pas prépondérante tant que la température ambiante oscille autour de 20° . Mais les deux expériences 5 et 6 sont les seules au cours desquelles nous ayons constaté des températures ambiantes de plus de $29-31^{\circ}$. Nous devons donc, en toute rigueur, conclure que là est la cause de leur ascension insolite.

Cette accélération considérable de la respiration ne doit d'ailleurs pas nous étonner : c'est en effet le seul moyen dont dispose le lapin pour lutter contre le danger que lui fait courir une élévation de la température ambiante. Couvert d'une épaisse fourrure, incapable de transpirer, réduit déjà du fait de l'injection à une immobilité complète, il n'a même pas comme le chien la ressource d'évaporer de l'eau à la surface de la muqueuse linguale. Nous devons noter cependant que l'influence de la température n'est pas limitée à la fréquence respiratoire et que pendant ces dernières séances des expériences 5 et 6, le comportement général des lapins a été analogue à leur comportement respiratoire, bien que les lapins se soient cependant montrés moins

résistants à l'action somnifère de la morphine qu'à son action sur la fréquence respiratoire.

Cette constatation de l'importance considérable de la température ambiante doit nous rendre très prudent dans l'interprétation des expériences de nombreux auteurs auxquels elle a échappé et dont les résultats devraient être contrôlés en prenant toute précaution à cet égard.

Notre conclusion s'impose donc maintenant: la fréquence respiratoire du lapin, à la suite d'injections répétées de morphine et de ses dérivés varie dans des limites assez larges, et spécialement sous l'influence de la température ambiante, quand celle-ci dépasse 25°, mais sans que jamais survienne une atténuation régulièrement progressive de l'action toxique, qui traduirait une accoutumance du lapin.

Il importe cependant de bien marquer ici que cette conclusion, sous la forme catégorique que nous venons de lui donner, concerne exclusivement la question de l'accoutumance du centre respiratoire du lapin aux drogues employées. Nous aurons garde d'oublier les faits d'accoutumance dissociée signalés par de nombreux auteurs. Mais nous n'avons constaté aucun autre symptôme d'intoxication (sommeil, etc.) qui s'atténue progressivement par opposition au centre respiratoire.

Nous n'avons donc, en définitive, pas constaté d'accoutumance du lapin à la morphine, ni à l'eucodal, à l'héroïne, à la dihydromorphine, ni à la dicodide. Cette accoutumance n'existe certainement pas pour le centre respiratoire du lapin, et vraisemblablement pas pour aucun autre de ses organes, au moins pas dans la limite de la période de un à trois mois pendant laquelle nous avons expérimenté. Et nous pensons qu'il convient de retenir de nos expériences cet enseignement qu'on ne saurait être trop prudent avant de croire à l'apparition d'une accoutumance expérimentale, ni à tirer de celle-ci des conclusions théoriques trop hâtives.

Etude comparée { a = Respirations 10-120'
b = Respirations 20-80'
des trois critères c = minima



FIGURE 3

MORPHINE

Resp. 20-80'

Expérience 5 :

15 milligrammes par kilog.

Expérience 8 :

15 milligrammes par kilog.

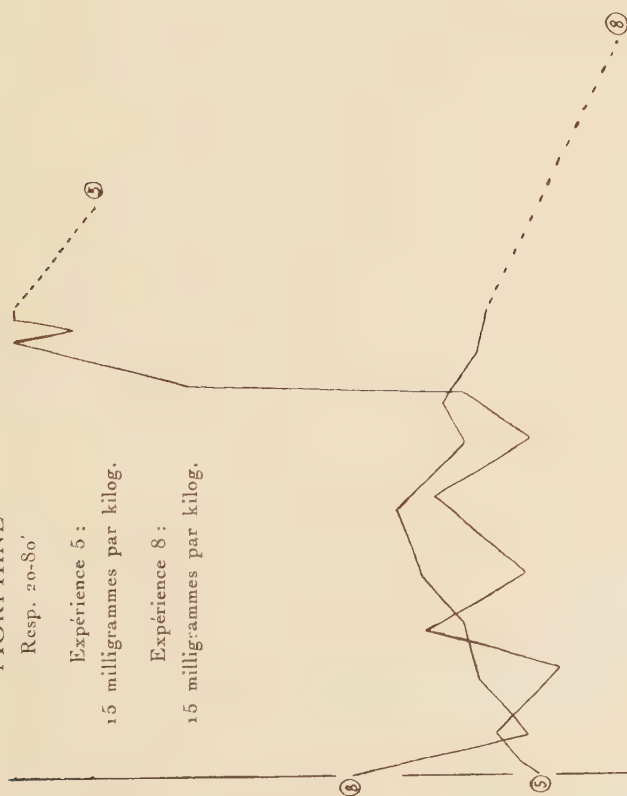


FIGURE 2

HÉROÏNE

Resp. 20-80'

Expérience 3 : 4 milligrammes par kilog.

» 4 : 6 » »

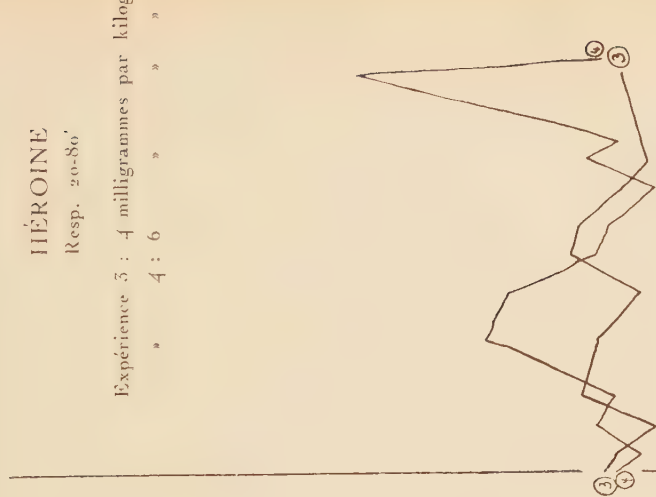
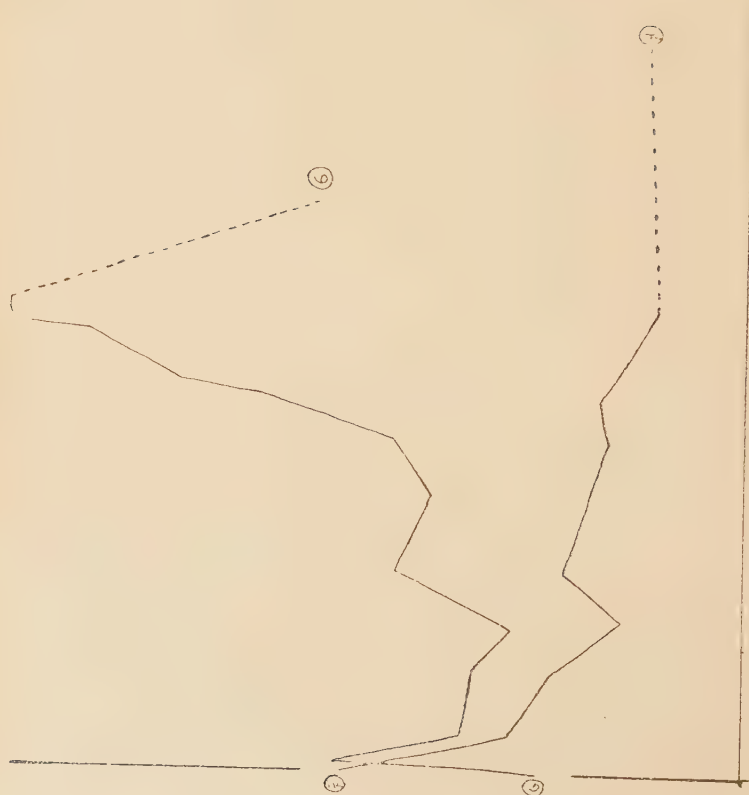


FIGURE 4



DIHYDROMORPHINE

Resp. 20-80'

Expérience 6 : 15 milligrammes par kilog.

» 7 : 15 » » »

FIGURE 5

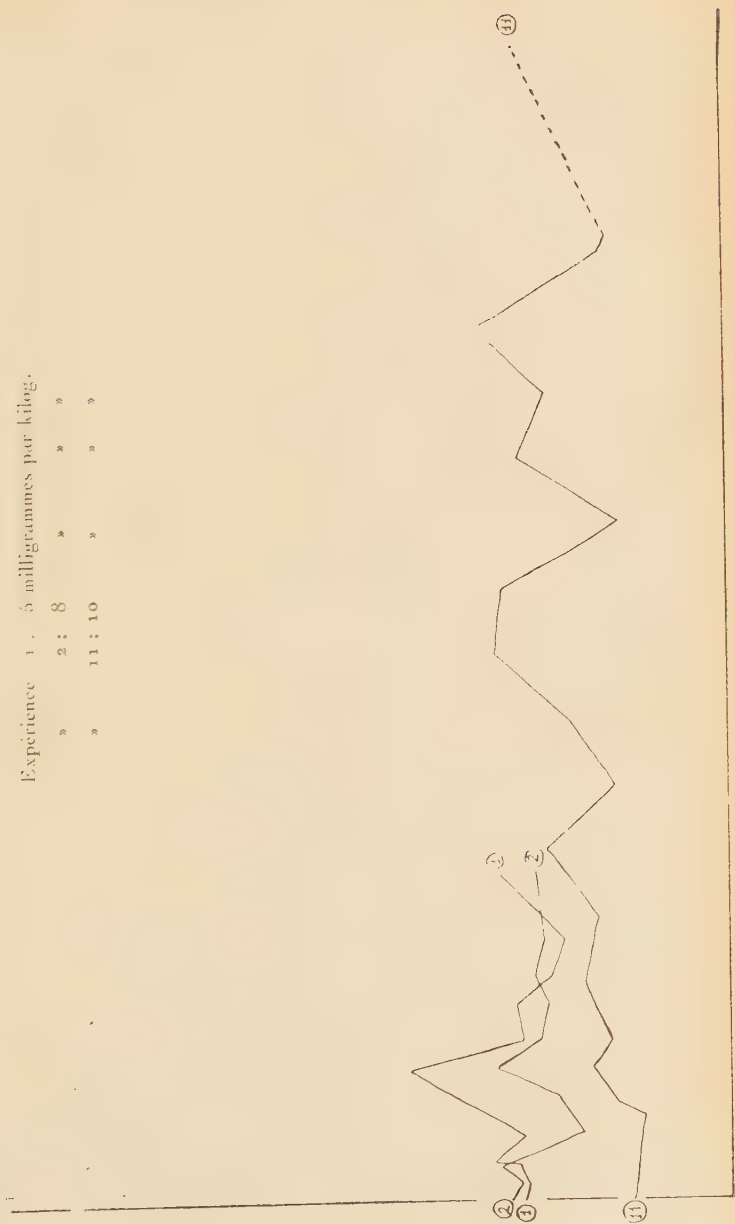
EUCODAL

Resp. 20-80'

Expérience 1 : 5 milligrammes par kilogram.

2 : 8 " " " "

11 : 10 " " " "



DICODIDÉ

Resp. 20-80'

Expérience 9 : 15 milligrammes par kilo;

"	10 : 10	"	"	"
"	12 : 15	"	"	"
"	13 : 15	"	"	"
"	14 : 15	"	"	"

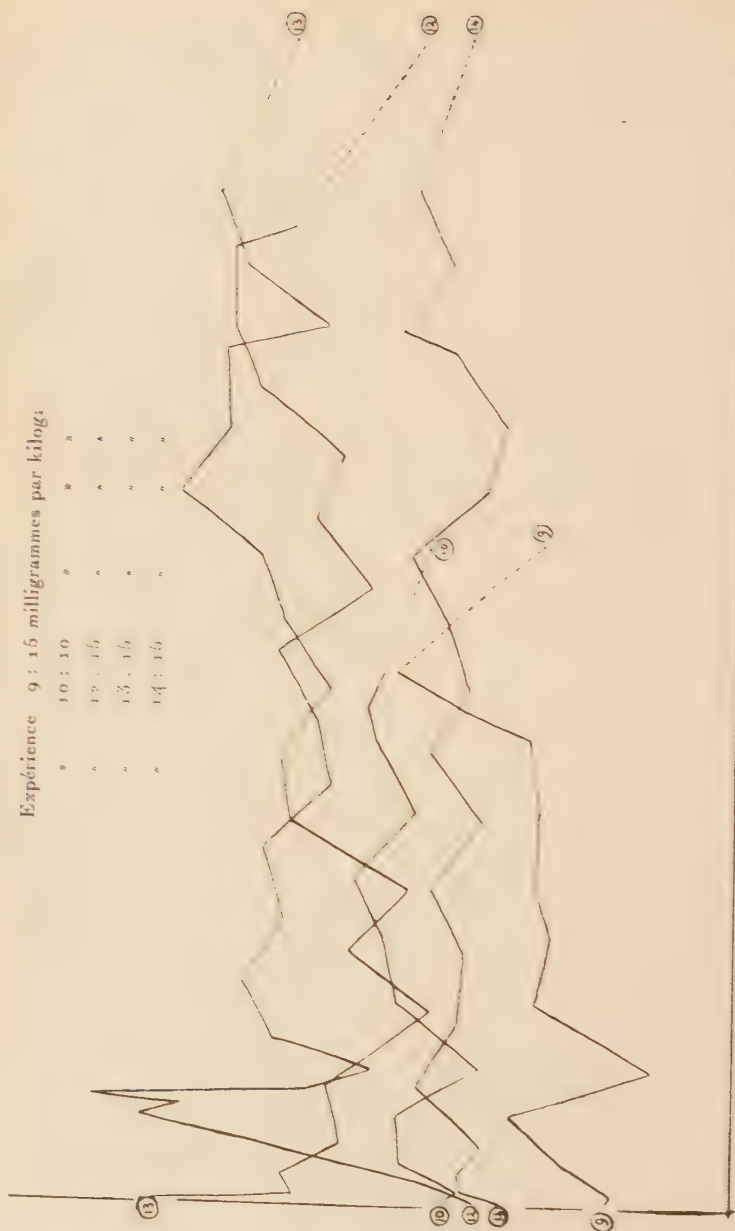


FIGURE 1

Expériences 5 et 6
Influence de la température



VI. CONCLUSIONS

1. L'accoutumance est un phénomène biologique fréquent, mais dont aucune loi ne semble encore déterminer l'apparition chez telle espèce animale, ni à l'égard de tel poison.
2. Aucune théorie satisfaisante n'a encore été proposée pour expliquer l'ensemble des phénomènes d'accoutumance.
3. La mesure de la fréquence respiratoire est un moyen pratique d'apprécier l'action de la morphine et de ses dérivés sur le lapin.
4. Des alcaloïdes que nous avons utilisés, c'est l'héroïne qui ralentit le plus la respiration du lapin ; puis vient l'eucodal ; puis la morphine et la dihydromorphine ; enfin, la dicodide se montre la moins active à ce point de vue, mais l'action d'un même alcaloïde demeure sensiblement constante, malgré des injections répétées quotidiennement pendant un à trois mois et demi : le lapin ne s'accoutume donc à aucun de ces cinq alcaloïdes.
5. La température ambiante a une influence sur la fréquence respiratoire du lapin et peut même, quand elle atteint 30°, annuler l'action de la morphine et de la dihydromorphine sur cette fréquence respiratoire.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Adduco, *Giornale della R. Accademia di Torino*, 1893, p. 250.
2. Adler et Hensel, *Ueber intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkungen auf die Kaninchen Aorta*. D. m. W., 1906, N° 32, p. 1826.
3. Albanese, *Contributo allo studio del comportamento della morfina negli animali abituati alla sua azione. Influenza degli organi interni sul veleno*. Archivio di pharmacologia sperimentale e scienze affini. T. 8, p. 307, 1909.
4. A. Alexander, *Ueber Eukodalismus*. M. m. W., 23 Juli 1920, p. 873.
5. F. Allendorf, *Untersuchungen mit Neuronal*. M. m. W., 1906, p. 48.
6. K. Alt, *Untersuchungen über die Ausscheidung des subkutan injicirten Morphinum durch den Magen*. Berl. kl. W., 1889, N° 25.
7. B. von Anrep, *Ueber chronische Atropinvergiftung*. Pflüger's Arch. T. 21, 1880, p. 185.
8. Ball, 1887, cité par Gioffredi (53).
9. Becker, *Ueber Versuche mit Neuronal*. Psychiatrisch-neurolog. Wochenschrift 1904, 18.
10. W. Berent, *Ueber Veronal*. Ther. Monatsh. 1903, 6.
11. Besredka, *Du rôle des leucocytes dans l'immunisation contre l'acide arsénieux soluble*. Ann. I. P., 1899. T. XIII, 6 p. 455.
12. J. Biberfeld, *Ueber die Mengenverhältnisse der Hirnlipöide morphingewöhnter Hunde*. B. Z., T. 70, p. 158.
13. J. Biberfeld, *Zur Kenntnis der Morphingewöhnung: Ueber die Spezifizität der Morphingewöhnung*. B. Z., T. 77, p. 283.
14. J. Biberfeld, *Zur Kenntnis der Gewöhnung: Ueber Experimentelle Gewöhnung an Schlafmittel*. B. Z., T. 92, p. 198.
15. Biberfeld, *Zur Kenntnis der Gewöhnung. Ueber Gewöhnung an Kodeinderivate (Eukodal und Parakodin)*. B. Z., T. 111, p. 91.
16. Binet, *Travaux du Laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève*. T. II, p. 103, 1896.
17. P. Bongers, *Ueber die Ausscheidung Körperfremder Stoffe in den Magen*. Arch. exp. P., 1895, T. 35, p. 415.
18. Bouma, *Ueber Gewöhnungsversuche mit Kodein*. Arch. exp. P., T. 50, p. 352.
19. Brouardel, *L'arsenicisme*. Paris 1897.
20. Buchner, *Neues Reperl. für Pharmacie*. T. 16, p. 43, 1867.
21. Burkart, *Die chronische Morphinvergiftung*, 1880.

22. Buckart, *Weitere Mitteilungen über chronische Morphinvergiftung*. Bonn, 1882.
23. Calmette, *Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques*. Ann. I. P., 1895, p. 225.
24. Calmette, *De l'accoutumance aux médicaments*. Congrès de médecine interne tenu à Lille 1899. Cf. P. M. 1899, N° 63, p. 74.
25. P. Claisse et G. Brouardel, *Accoutumance aux alcaloïdes*. Congrès de médecine interne tenu à Lille 1899.
26. Cloetta, *Ueber das Auffinden von Strychnin im tierischen Körper*. Virchow's Archiv T. 35, p. 369, 1866.
27. Cloetta, *Ueber das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Angewöhnung an dasselbe*. Arch. exp. P., T. 50, p. 453.
28. Cloetta, *Ueber die Ursache der Angewöhnung an Arsenik*. Arch. exp. P., T. 54, p. 196, 1906.
29. Comar et Buvat, *Les toxicomanes. A propos d'un cas d'héroïnomanie*. P. M. 1904, N° 54, p. 428.
30. J. Daly, *A clinical study of heroïn*. Boston med. Journal 1900, p. 190.
31. Debove, *De la morphinomanie. Autoobservation du Dr Jaquet*. P. M. 1902, p. 803
32. Donath, *Das Schicksal des Morphins im Organismus*. Pflüger's Arch., T. 38, p. 528-548, 1886.
33. K. van Dongen, *Beiträge zur Frage der Morphingewöhnung*. Pflüger's Arch. T. 162 p. 54, 1915.
34. Dreser, *Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Atmung*. Pflüger's Arch. T. 72, p. 485, 1898.
35. G. Dreyfus, *Erfahrungen mit Neuronal bei Psychosen*. Ther. Monatsh. 1906, p. 237
36. Durig, Pflüger's Arch. 1906, T. 113, p. 213 et 341.
37. Ch. Edmunds, Journ. of pharm. a. exp. ther. T. 1, p. 27.
38. A. A. J. van Egmond, *Ueber die Wirkung des Morphins auf das Herz (zugleich ein Beitrag zur Frage der Morphingewöhnung)*. Arch. exp. P., T. 65, p. 197, 1911.
39. Ehrlich, D. m. W., 1887, p. 1894.
40. Ehrlich, *Notbnagel's spec. Pathol u. Therapie*. VIII Wien 1901.
41. Eliassow, *Zur lehre vom Schicksal des Morphins im lebenden Organismus*. Thèse Königsberg 1882.
42. O. Emmerlich, *Moderne Gesichtspunkte bei Behandlung des chronischen Morphinismus*. D. m. W., 1899, N° 8, Therap. Beiträge, p. 58.
43. Erdmann, *Annalen der Chemie und Pharmacie*. T. 120, 1861.
44. Edmund Falk, *Eukodalismus*. Berl. kl. W., 1919, N° 19.
45. E. S. Faust, *Ueber die Ursache der Gewöhnung an Morphin*. Arch. exp. P., T. 44 p. 217.
46. Faust, *Ueber das Opiotoxin aus dem Gifte der ostindischen Brillenschlange*. Arch. exp. P., 1907, T. 56, p. 256.
47. S. Fränkel, *Chemie und Pharmakologie des Haschisch*. Arch. exp. P., 1903, T. 49, p. 266.
48. Fraser, Brit med. Journ., 15 June 1895.
49. Galien, cité par Lewin (92).
50. Gerlach, *Versuche mit Neuronal bei Geistkranken*. M. m. W., 1906, N° 21.

51. Giacosa, *Giorn. d. R. Acc. di Torino*, 1891, N° 1.
52. C. Gioffredi, *Recherches expérimentales sur l'immunité artificielle par les alcaloïdes*. Arch. italiennes de biologie. T. 27, p. 402, 1897.
53. C. Gioffredi, *Recherches ultérieures sur l'immunisation pour la morphine*. Arch. Italiennes de biologie. T. 31, p. 398, 1899.
54. W. R. Gottlieb, *Vergleichende Messungen über die Gewöhnung des Atemzentrums an Morphin Dicotid und Dilaudid*. M. m. W., 1926, N° 15, p. 595.
55. Gréhaut, *Mesure de la quantité d'alcool dans le sang artériel pendant l'ivresse alcoolique*. Gazette médicale de Paris. 1881, N° 49, p. 693.
56. Gréhaut, *Recherches sur l'alcoolisme aigu, dosage de l'alcool dans le sang et dans les tissus*. Comptes-rendu de l'Académie des Sciences de Paris. T. 129, p. 746, 1899.
57. J. Grode, *Ueber die Wirkung längerer Cocaïnverreichung bei Tieren*. Arch. exp. P. T. 67, p. 172.
58. U. Grüninger, *Die Wirkung einmaliger und verteilter Morphingaben auf die Atmung des Kaninchens*. Arch. exp. P., T. 126, p. 77, 1927.
59. Gschleidlen, *Arbeiten aus dem physiol. Laboratorium Würzburg*. T. 2, p. 52, 1869.
60. Mc. Guigan et Ross, *Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* 1915. T. 7, p. 385.
61. W. Hausmann, *Ueber die Arsenikesser in Steiermark*. Arch. intern. de pharmacodynamie et de thérapeutique. T. 11, p. 483.
62. W. Hausmann, *Zur Kenntnis der chronischen Morphinvergiftung*. Arch. exp. P., T. 52, p. 315.
63. W. Hausmann, *Zur Kenntnis der Arsenengewöhnung*. D. m. W., 1903, N° 52, p. 987.
64. W. Hausmann, *Zur Kenntniss der Arsenengewöhnung*. Pflüger's Arch. T. 113, p. 327, 1906.
65. W. Hausmann, *Die Gewöhnung an Gifte*. Ergebnisse der Physiologie. T. 6, p. 58, 1907.
66. Heffter, *Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn*. Ergebnisse der Physiologie. T. 4, p. 292, 1905.
67. Heffter, *Studien über das Verhalten des Arsen im Körper*. Arch. internationales de pharmacie et de thérapeutique. T. 15, p. 399, 1905.
68. Hermann, B. Z., T. 39, Hft 3/1.
69. Hesse, *Annal. d. Chemie und Pharm.* T. 141, p. 87.
70. M. Heymans, *L'accoutumance aux médicaments*. Rapport au 5^{me} Congrès de médecine tenu à Lille 1899.
71. L. Hirschlaff, *Ein Heilserum zur Bekämpfung der Morphin. Vergiftung und ähnlicher Intoxikationen*. Berl. kl. W., 1902, N° 49, p. 1149, N° 50, p. 1174.
72. F. Japhé, *Ueber die Gewöhnung an die Narkotika der Fettreihe*. Ther. Monatsh. 1911, p. 110.
73. Jaques, *Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie*. Thèse Bruxelles 1880.
74. Joël, *Thérapie der Gegenwart*, 1923, Hft 11/12.
75. E. Joël et F. Arndts, *Beiträge zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labirynthreflexe*, 19^{me} communication, Morphin. Pflüger's Arch., T. 210, 1925, p. 280.

76. E. Joël et A. Ettinger, *Zur Pathologie der Gewöhnung*, 5^{te} communication. Etudes expérimentales sur l'accoutumance à la morphine. Arch. exp. P., T. 115, p. 554, 1926.
77. Joël et Fränkel, *Therapie der Gegenwart*, 1926, Hft 2.
78. Kanzmann, *Beiträge zur den physikalisch-chemischen Analyse der Morphin- und verwandten Flüssigkeit und Gewebe*. Thèse Dorpat 1868.
79. W. Kaufmann-Asser, *Ueber die Ausscheidung des Morphins im Harn*. B. Z., T. 54, p. 161, 1915.
80. König, *Eukodalismus*. Berl. kl. W., 1919, N° 14.
81. Kreyzig, *Ein Fall von Vergiftung durch Morph. acet.* Thèse Leipzig 1856.
82. Lallemand, Perrin et Duroy, *De rôle de l'alcool et des anabœtiques dans l'opium*. Paris 1860.
83. Landsberg, *Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus*. Arch. für die gesamte Physiologie 1880, N° 25, p. 415.
84. H. Langer, *Ueber Heroinausscheidung und Gewöhnung*. B. Z., T. 45, p. 221.
85. H. Langer, *De l'influence de l'ingestion de sels dans l'estomac sur l'élimination d'alcaloïdes dans l'estomac*. B. Z., T. 45, p. 259.
86. Lassaigue, *Journal de pharmacie*, avril 1824.
87. Leineweber, *Ueber Elimination subcutan applicirter Arzneimittel durch die Magenechleimbaut*. Thèse Duderstadt, 1885.
88. Lemoine, *L'accoutumance aux médicaments*. Communication au 5^{me} Congrès français de médecine tenu à Lille 1899.
89. E. Leube, *Vergiftungsversuche mit Strychnin*. Arch. für Anatomie und Physiologie. 1864.
90. Lewin, *Nebenwirkungen der Arzneimittel*, p. 177.
91. Lewin, *Lehrbuch der Toxikologie*, p. 9.
92. Lewin, *Beiträge zur Lehre von natürlichen Immunität*, I et II. D. m. W., 1898, T. 24, p. 373 et 629.
93. Lewin, *Beiträge zur Lehre von natürlichen Immunität*, III. Die Immunität der Kaninchen und Meerschweinchen gegen Belladonna und Atropin. D. m. W., 1899, 19 juni, p. 37.
94. Lilienfeld, *Veronal, ein neues Schlafmittel*. Berl. kl. W., 1903, N° 21.
95. Lucrèce, *De rerum natura*.
96. Marmaldi, *Immunisation gegen Aethyl-Alkohol*. Giornale intern. delle scienze mediche, 1898.
97. W. Marmé, *Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphin. Vergiftung*. D. m. W., 1885, N° 14, p. 197.
98. Mayor, *Les dérivés de la morphine utilisés en thérapeutique*. Revue médicale de la Suisse Romande. 1901, p. 668 et 705; 1902, p. 137 et 237.
99. Mörchen, *Beobachtungen angestellt mit Veronal an der Privatklinik Hebe Mark*. Ther. Monatsh. 1906 avril, p. 211.
100. Morgenroth, *Zur Frage des Antimorphinserums*. Berl. kl. W., 1903, N° 21, p. 471.
101. Morishima, *Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit und Immunisierungsvermögen des Arsenik*. Arch. intern. de pharmacodynamie et de thérapeutique. T. 7, p. 65, 1900.

102. M. Neumann, *Untersuchungen über die Ausscheidung des Morphins und Kodeins bei Kaninchen*. Thèse Königsberg 1893.
103. M. Nicloux, *Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool de l'organisme*. Paris 1906.
104. Obersteiner, *Der chronische Morphinismus*, Wiener Klinik, Mars 1883.
105. Oestreicher, *Zur Wirkung des Sulfonals*. Berl. kl. W., 1888, No 25.
106. Th. Pisarski, *Ueber Veronal als neues Schlafmittel*. Ther. Monatsh. 18, 1904, 10.
107. Polstorf et Broockmann, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 13, p. 86.
108. J. Pringsheim, *Chemische Untersuchungen über das Wesen der Alkoholtoleranz*. B. Z., T. 12, p. 143.
109. F. Reach, *Zur Kenntnis der chronischen Morphinwirkung* Zeitschrift für exper. Pathol. und Therapie. T. 16, p. 321, 1914.
110. Robecchi, *Giornale della R. Acc. med.*, Torino 1895, No 11.
111. Robiquet, *Thèse*. Journal de Chimie médicale. 1824.
112. M. J. Rossbach, *Ueber die Gewöhnung an Gifte*. Pflüger's, T. 21, p. 123, 1880.
113. Roussin, *Journal de pharmacie et de chimie*, No 43.
114. W. Rübsamen, *Experimentelle Untersuchungen über die Gewöhnung an Morphin*. Arch. exp. P., T. 59, p. 227.
115. Rummo, *Riforma medica*. 1894.
116. Scherer, *Dionin bei Erkrankungen der Atmungsorgane*. Ther. Monatsh. 1902, No 16, p. 126.
117. G. Schlegel, *Ueber die Gewöhnung an Gifte*. Thèse, Berlin 1892.
118. Schroeder, *Untersuchungen über die Pharmakologische Gruppe des Morphins*. Arch. exp. P., T. 17, p. 96, 1883.
119. Scofone, *Thèse med. de Genève*, 1894.
120. A. Sicard et G. Guillaïn, *Accoutumance au bromure de potassium*. Communication au 5^{me} Congrès français de médecine tenu à Lille 1899.
121. M. Simon, *L'accoutumance aux médicaments*. Communication au 5^{me} Congrès français de médecine tenu à Lille 1899.
122. E. Stark, *Untersuchungen über die Gewöhnung des tierischen Organismus an Gifte* Thèse Erlangen, 1887.
123. Stolnikow, *Zeitschrift für Physiolog. Chemie*, T. 8, p. 235, 1885.
124. Sundvik, *Om parungsprocesserna i djurorganismen*. Helsingfors, 1886.
125. Sundvik, *Jahresbericht für Tierchemie*. T. 16, p. 76, 1886.
126. S. Takeda, *Arch. intern. de pharmacodynamie et de thérapeutique*. T. 21, p. 203, T. 23, p. 189.
127. Tamura, *Mitteilungen an der med. Fakultät der Universität*, Tokio. 1920, T. 22, p. 121, T. 23, p. 189.
128. E. Tauber, *Ueber das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus*. Arch. exp. P., T. 27, p. 336, 1890.
129. Totze, *Einige Versuche über den Verleib des Morphins im tierischen Organismus* Chem. Zeitung, 1903, No 101.
130. A. Valenti, *Sull'eliminazione della morfina attraverso il tubo gastro-enterico*. Arch. di farmacologia sperimentale. T. 17, p. 248, 1914.
131. A. Valenti, *Experimentelle Untersuchungen über den chronischen Morphinismus usw.* Arch. exp. P., T. 75, p. 437.

152. E. Vogt, Arch. f. Pharmacie. Juillet 1875.
153. E. Vollner, *Versuche über die Wirkung von Morphin und auf die Atmung.* Arch. exp. P., 1892, T. 30, p. 385.
154. Wallace, *Chronische Chloralvergiftung.* Journ. of pharmacology a. experimental therapeutics, T. 4, p. 462, 1912. Cité par Trendelenburg, Ther. Monatsh. 1912, p. 668.
155. H. Wendelstadt, *Ueber Neuronal.* Med. Klinik 1906, p. 16
156. Wiechowski, *Ueber das Schicksal des Cocains und Atropins im Tierkörper.* Arch. exp. P., T. 46, p. 155.
157. H. C. Wood et D. Cerna, *The effects of drugs and other agencies upon respiratory movements.* Journ. of Physiology., T. 13, p. 870, 1892.
158. K. Zahn, *Ueber das Schicksal des Papaverins im tierischen organismus.* B. Z., T. 68, p. 444.
159. Ziehen, *Chemische Schlafmittel bei Nervenkrankheiten.* D. m. W., 1908, No 14.

Abréviations utilisées dans la bibliographie :

D. m. W.	Deutsche medizinische Wochenschrift.
M. m. W.	Münchener medizinische Wochenschrift.
Berl. kl. W.	Berliner klinische Wochenschrift.
Pflüger's Arch.	Pflüger's Archiv für experimentelle Physiologie und Therapie.
Ther. Monatsh	Therapeutische Monatshefte.
Ann. I. P.	Annales de l'Institut Pasteur de Paris.
B. Z.	Biochemische Zeitschrift.
Arch. exp. P.	Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
P. M.	Presse Médicale.

TABLE

I. Introduction.....	9
II. De l'accoutumance.....	15
III. Théories de l'accoutumance.....	23
IV. Expériences d'accoutumance sur la morphine et ses dérivés.....	44
V. Nos expériences.....	50
VI. Conclusions.....	78
VII. Bibliographie.....	79

ACHEVÉ D'IMPRIMER LE 15 AOÛT 1928

PAR L'IMPRIMERIE
BERNET ET MAYOR
5, RUE MALATREX
GENÈVE

